

ADJUVANTE THERAPIE
MIT DTIC-DOME (DACARBAZIN)
UND IMMUN-BCG PASTEUR F
BEIM MALIGNEN MELANOM

Ulrich Hohenleutner

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

ADJUVANTE THERAPIE
MIT DTIC-DOME (DACARBAZIN)
UND IMMUN-BCG PASTEUR F
BEIM MALIGNEN MELANOM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ulrich Hohenleutner

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.med.M.Landthaler

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der

mündlichen Prüfung: 25. März 1986

I n h a l t s v e r z e i c h n i s(1) EINLEITUNG1.1 Epidemiologie

- 1.1.1 Vorkommen und mögliche ätiologische Faktoren
- 1.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

1.2 Pathologie

- 1.2.1 Definition und klinische Formen
- 1.2.2 Stadium und Prognose

1. 3 Prognostische Faktoren

- 1.3.1. Klinische und histologische Einzelkriterien
- 1.3.2 Zusammenfassende, vergleichende Wertung
- 1.3.3 Der prognostische Index

1.4 Therapie des malignen Melanoms

- 1.4.1 Therapie des Primärtumors
- 1.4.2 Therapie bei Rezidiven und Metastasen

(2) ADJUVANTE THERAPIE BEIM MALIGNEN MELANOM

2.1 Immuntherapie

2.2 Chemotherapie und Immunochemotherapie

2.2.1 DTIC: Pharmakologie, Anwendung, Nebenwirkungen

2.2.2 DTIC in der adjuvanten Melanomtherapie

(3) ADJUVANTE THERAPIE an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

3.1 Durchführung der adjuvanten Therapie

3.1.1 Die Behandlung mit DTIC

3.1.2 Die BCG-Behandlung

3.1.3 Nachbeobachtung

3.2 Patientengut und Auswertung

3.2.1 Aufnahme- und Ausfallkriterien

3.2.2 Beschreibung des Gesamtpatientenguts

3.2.3 Die Untergruppe mit Immunochemotherapie

3.2.4 Die Untergruppe mit Immuntherapie

3.2.5 Die Untergruppe der Therapieabbrecher

3.2.6 Vergleich der Therapiegruppen

3.2.7 Stratifizierung nach prognostischen Faktoren

3.3 Ergebnisse der adjuvanten Therapie

3.3.1 Die Gruppen niedrigen Risikos

3.3.2 Mittleres bis hohes Risiko

3.3.3 Die Hochrisikogruppe

(4) DISKUSSION

1. E I N L E I T U N G : Epidemiologie, Pathologie,
Prognose und Therapie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist einer der bösartigsten Tumoren der Haut; aufgrund seiner Neigung zu frühzeitiger Metastasierung mit dann fast immer letalem Ausgang zählt es zu den gefährlichsten menschlichen Krebsarten überhaupt. Intensiver klinischer Forschung gelang es in den letzten Jahren, durch verbesserte histologisch-diagnostische Techniken den individuellen Verlauf vorhersagbarer zu machen und die früher durchwegs infauste Prognose durch Früherkennungs- und frühe therapeutische Maßnahmen zu verbessern. Von zusätzlichen, adjuvanten Therapieformen nach chirurgischer Tumorentfernung erhofft man sich, das Auftreten von Metastasen verhindern oder zumindest hinausschieben zu können.

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde eine große Zahl von Patienten teils immunologisch, teils immunochemotherapeutisch adjuvant nachbehandelt; die Ergebnisse sollen zusammen mit einem Überblick über den derzeitigen Stand der adjuvanten Chemotherapie hier vorgestellt werden.

1.1. EPIDEMIOLOGIE

1.1.1 Vorkommen und mögliche ätiologische Faktoren

Das maligne Melanom ist ein relativ seltener Tumor (etwa 2 % aller Krebsarten, Orfanos und Doering, 1983). Derzeit liegt die Inzidenz in Westeuropa und den USA übereinstimmend bei etwa 4-5 pro 100 000 Einwohnern; noch um 1940 lag sie in den USA bei 2,0 und 1966 in der Bundesrepublik bei 1,8 (Braun-Falco, 1983, Nathanson, 1983).

Die Ätiologie sowohl für die Entstehung eines Melanoms überhaupt als auch für dessen Zunahme in den letzten Jahren konnte noch nicht zweifelsfrei gesichert werden; für die Beteiligung der Hautexposition gegenüber UV-Strahlen an der Tumorentstehung sprechen allerdings die extrem hohen Inzidenzraten bei Weißen in Gebieten starker Sonneneinstrahlung wie Neuseeland, Süd-Arizona und Queensland/Australien bis zu 33 pro 1000 000 Einwohnern (Balda, 1981).

Als weitere ätiologische Faktoren werden genetisch-ethnische, hormonelle, alimentäre sowie chemisch-karzinogene Einflüsse diskutiert; anhand von Familienuntersuchungen gesichert ist, daß circa 1-7 % aller Melanome hereditär auftreten (autosomal-dominanter beziehungsweise polygener Erbgang, Landthaler und Braun-Falco, 1979)

1.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Ein malignes Melanom kann von der frühen Jugend bis ins hohe Senium auftreten. Die Altersverteilung folgt einer symme-

trischen Glockenkurve mit dem Häufigkeitsgipfel um das vierzigste Lebensjahr (Braun-Falco, 1974, Heite, 1981).

Bei Frauen tritt das Melanom etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern; dies gilt jedenfalls für Deutschland und Schottland (Braun-Falco, 1974, Heite, 1981, Mac Kie, 1980). In den USA mit ihrer rassisch inhomogeneren und geographisch-klimatisch breitgestreuteren Bevölkerung fand die Third National Cancer Survey keine höhere Inzidenz beim weiblichen Geschlecht (Nathanson, 1983).

Übereinstimmend für Amerika und Europa konnte festgestellt werden, daß bei Männern Melanome öfter am Stamm lokalisiert sind, indes bei Frauen die Extremitäten häufiger betroffen sind (Braun-Falco, 1974, Hornstein, 1981).

1.2 PATHOLOGIE

1.2.1 Definition und klinische Formen

Das maligne Melanom besteht aus maligne transformierten Zellen des pigmentbildenden Zellsystems der Haut. Da diese melaninbildenden Zellen von ihrer Natur her Wanderzellen sind (sie entstehen in der Neuralleiste und wandern während der Ontogenese zur Haut) und keine zwischenzelligen Kontaktstrukturen besitzen, neigen sie nach der Teilung zur Segregation, woraus man die starke Tendenz zur frühzeitigen Gefäßeinschwemmung und damit Metastasierung erklären kann (Braun-Falco et al., 1984).

Die malignen Melanome der Haut werden in vier Typen eingeteilt, die sich klinisch und histologisch differenzieren lassen und sich in der Wachstumscharakteristik und damit in Aussehen, Verhalten und Prognose unterscheiden (nach Braun-Falco und Schmoeckel, 1981, und Hornstein, 1981).

(1) Das superfiziell spreitende Melanom (SSM): es entwickelt sich in etwa zwei bis fünf Jahren, wächst längere Zeit vorwiegend horizontal, dann erst vertikal infiltrierend und hat eine relativ gesehen mittlere Prognose.

(2) Das primär knotige Melanom (noduläres Melanom, NMM): es entsteht schnell in Wochen bis zu zwei Jahren, wächst von Anfang an vertikal und hat eine schlechte Prognose.

(3) Das Lentigo-maligna Melanom (LMM): es entwickelt sich langsam in fünf bis fünfzehn Jahren auf dem Boden einer melanotischen Präkanzerose Lentigo maligna circumscripta Dubreuilh, wächst erst spät vertikal und hat eine gute Prognose.

(4) Das akrolentiginöse Melanom (ALM): palmar, plantar oder subungual lokalisiert, entwickelt es sich relativ schnell radiär, bald auch vertikal, wird oft erst spät entdeckt und hat eine relativ schlechte Prognose.

Allerdings ist nicht jedes Melanom eindeutig diesen Typen zuzuordnen; es gibt Übergangs- und Mischformen sowie schlecht einzuordnende Schleimhaut- und amelanotische Melanome. Zur Häufigkeit der einzelnen Typen gibt Braun-Falco et al. (1983) folgende Zahlen an: SSM 37,8 %, NMM 38,1 %, LMM 6,8 %, ALM 1,9 %, unklassifizierbare Melanome 15,4 %. Eine etwas andere Verteilung findet sich bei Hornstein, 1981: SSM 60-70 %, NMM 15 %, LMM 5-12 %, ALM 5-9 %. In Bezug auf die Prognose ist diese althergebrachte, vorwiegend auf klinischen Merkmalen beruhende Einteilung von begrenztem Wert; von herausragender Bedeutung ist hier natürlich zuerst das Fortgeschrittensein der Tumorerkrankung: die Stadieneinteilung.

1.2.2 Stadium und Prognose

Bei der meistverwendeten Einteilung der Melanompatienten in drei Stadien hat man jeweils zwischen klinischem, das heißt durch klinische Untersuchungsmethoden festgestelltem, und pathologischem, das heißt nach Operation oder Excision histologisch gesichertem Stadium zu unterscheiden. Es bedeutet jeweils:

- Stadium I: Primärtumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen
- Stadium II: Vorhandensein von Metastasen in regionären oder iuxtaregionären Lymphknoten
- Stadium III: jede Art von Fernmetastasen

Das Auftreten von Satellitenmetastasen (in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors) und von in-transit-Metastasen (Lokalisation zwischen dem Primärtumor und dessen erster

- pT 1: Tumordicke bis 0,75 mm
- pT 2: Tumordicke 0,76 bis 1,5 mm
- pT 3: Tumordicke 1,51 bis 3,0 mm
- pT 4: Tumordicke größer als 3,0 mm

zusätzliche Klassifizierung:

- a: Satellitenknoten in unmittelbarer Umgebung
(bis 5 cm) des Primärtumors
- b: in-transit-Metastasen zwischen Primärtumor
und zugehörigem Lymphknoten

- Stadium I: pT 1-4, a/b, N 0, M 0
- Stadium II: pT 1-4, a/b, N 1, M 0
- Stadium III: pT 1-4, a/b, N 0-1, M 1

Abbildung 1: TNM-Klassifikation beim malignen Melanom
(Spiessl et al., 1982)

Lymphknotenstation) führt in der internationalen TNM-Klassifizierung nicht zu einer Einordnung in das Stadium II (Abb. 1); in dieser Studie wurden solche Patienten jedoch nicht aufgenommen.

Die Heilerggebnisse werden wie erwartet mit Fortschreiten der Erkrankung schlechter; zur Zeit kann man von folgenden Überlebensraten ausgehen:

Stadium I: 75-80 % 5-Jahres-Überlebensrate

65-72 % 10-Jahres-Überlebensrate

Stadium II: 12-30 % 5-Jahres-Überlebensrate

Stadium III: annähernd 0 % der Patienten überleben 5 Jahre

(nach Braun-Falco et al., 1983; Davis, 1981; Balda, 1981; Balch, 1983)

Dies sind Pauschalangaben, die sehr unterschiedliche Verläufe im Einzelfall beinhalten. Gerade beim malignen Melanom fiel schon früh auf, daß auch bei kleinen Tumoren eine rasche massive Metastasierung auftreten kann, überhaupt die Prognose aus dem klinischen Erscheinungsbild nur schlecht abzuleiten war. Man versuchte daher mit Erfolg Kriterien zu finden, die den Verlauf vorhersagbarer, damit das individuelle Risiko abschätzbarer machen und Ansatzpunkte für eine differenzierte Therapie liefern könnten.

1.3 PROGNOSTISCHE FAKTOREN

1.3.1 Klinische und histologische Einzelkriterien

Über klinische und histopathologische Kriterien beim malignen Melanom, die Einfluß auf die Prognose besitzen, sowie deren jeweilige statistische Wertigkeit wurden sehr viele Arbeiten veröffentlicht. Die bedeutendsten Faktoren, die sich dabei herauskristallisierten, sollen im Folgenden tabellenartig kurz aufgeführt werden; sie wurden zusammengestellt aus den Übersichtsarbeiten von Braun-Falco und Schmoeckel, 1981, und von Orfanos und Doering, 1983, sowie aus der großen vergleichenden Analyse von Balch und Soong, 1983 (dort jeweils auch Näheres zur Originalliteratur).

(1) Die Eindringtiefe nach Clark war das erste gesicherte Kriterium von prognostischer Relevanz. Clark et al., 1969 fanden die deutliche Korrelation der Invasionstiefe der Tumorzellen in der Haut mit der Prognose; man gliedert in Level I-V (Tabelle I).

Dabei ist die Zuordnung zu den einzelnen Level-Bereichen mikroskopisch nicht immer eindeutig möglich; außerdem bleibt zum Beispiel der exophytisch wachsende Bereich von polypoiden Tumoren unberücksichtigt.

(2) Die Tumordicke nach Breslow hat diese Nachteile nicht. Man mißt die größte in den Schnitten zu sehende vertikale Ausdehnung des Tumors in Millimetern und gliedert nach der Dicke in Risikogruppen; eine Dicke von unter 0,76 mm bedeutet niedriges (ca. 10 %) von 0,76 - 3,99 mm mittleres (bis ca. 60 %) und über 4,0 mm hohes (bis 80 %) Metastasierungsrisiko.

TABELLE I: Eindringtiefe nach Clark et al., 1969

Level	I	=	Melanoma in situ (intraepidermal)
Level	II	=	Durchbruch durch die Basalmembran und Invasion des Papillarkörpers
Level	III	=	Tumorzellen füllen den Papillarkörper aus; drängen gegen die Grenzfläche zwischen Papillarkörper und Stratum reticulare
Level	IV	=	Invasion des Stratum reticulare
Level	V	=	Invasion des subkutanen Fettgewebes

(3) Pathologisches Stadium: Im k l i n i s c h e n Stadium I ist die histologische Feststellung von Mikrometastasen bei elektiver Lymphknotendissektion der schwerwiegendste prognostische Faktor überhaupt.

(4) Melanomtyp: Die unterschiedliche Prognose der Melanomtypen erklärt sich durch die jeweilige Wachstumscharakteristik, die zu verschiedenen Tumordicken führt; in den bisherigen Studien konnte ein von der Tumordicke unabhängiger prognostischer Einfluß des histologischen Typs nicht gefunden werden.

(5) Art der chirurgischen Behandlung: Obwohl eigentlich keine Eigenschaft des Tumors selbst, wurde von Balch und Soong, 1983 die Durchführung der elektiven Lymphknotendissektion zusätzlich zur lokalen Excision in der Gruppe mittleren Risikos (0,76 - 3,99 mm Dicke) als von positivem Einfluß auf die Prognose herausgestellt.

(6) Lokalisation: Melanome an Kopf, Hals und Stamm haben eine schlechtere Prognose als Extremitätenmelanome, wobei Befall der oberen Extremitäten günstiger ist als der unteren.

(7) Geschlecht: Faßt man alle Patienten zusammen, so besitzen Frauen eine bessere Prognose als Männer; gliedert man jedoch nach Tumordicken und Lokalisation, kann ein signifikanter Unterschied nicht mehr gesichert werden, was daran liegen mag, daß bei Frauen die günstigeren Extremitätenmelanome häufiger auftreten, außerdem Frauen meist früher als Männer zur Erstbehandlung kommen. Paull et al., 1981, berichten allerdings über eine von diesen Faktoren unabhängige überlegene Prognose beim weiblichen Geschlecht.

(8) Ulzeration: Auch nach Berücksichtigung der Tumordicke nehmen ulzerierte Tumoren einen schlechteren Verlauf als nichtulzerierte.

(9) Alter: Der Verlauf bei älteren Patienten ist häufig schlechter; nach Berücksichtigung der Tatsache, daß alte Menschen oft spät, das heißt mit dicken Tumoren zur Therapie kommen, hat das Alter keinen gesicherten Einfluß mehr auf die Prognose.

TABELLE II: Die prognostischen Faktoren größter
Aussagekraft
(nach Balch und Soong, 1983)

	p-Wert
Tumordicke	< 0.00001
Pathologisches Stadium	< 0.00001
Art der chirurgischen Behandlung	0.0002
Ulzeration	0.0077
Lokalisation	0.0911

1.3.2 Zusammenfassende, vergleichende Bewertung der
Faktoren

Balch und Soong, 1983, beurteilten diese Prognosekriterien in einer umfassenden multifaktoriellen Analyse. Tabelle II zeigt die höchste Aussagekraft für die Tumordicke, darunter in der Reihenfolge abnehmender Wertigkeit die Faktoren, die nach Berücksichtigung der jeweils darüberstehenden Kriterien noch Einfluß auf die Prognose besitzen. Auffallend ist, daß die Eindringtiefe nach Clark nach Bestimmung der Tumordicke zur Differenzierung der Prognose keinen Beitrag mehr leisten kann.

In ihrer aktuellen, ebenfalls multifaktoriellen Analyse gelangen Sondergaard und Schou, 1985, im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen; zusätzlich konnten sie noch die ebenfalls prognostische Relevanz von vorherrschendem Tumortyp, einer lymphozytären Umgebungsreaktion, einer teilweisen Regression im Tumorgewebe und der unten erwähnten Mitose-rate statistisch belegen.

TABELLE III: Prognostische Klassifizierung maligner
Melanome (nach Braun-Falco et al., 1984)

<u>Niedriges</u>	Tumordicke < 0,75 mm
Metastasierungsrisiko	<u>und</u> Mitoserate < 5,0 Mitosen/mm ²
(Metastasen < 10 %)	<u>und</u> keine Regression, vaskuläre Invasion, Ulzeration oder schwere Zellatypie
 <u>Hohes</u>	 Prognostischer Index > 13
Metastasierungsrisiko	<u>oder</u> ulzerierte dicke Tumoren > 3 mm
(Metastasen ca. 75 %)	<u>oder</u> vaskuläre Invasion
 <u>Mittleres</u>	 alle übrigen Melanome
Metastasierungsrisiko	

1.3.3 Der prognostische Index

Ein neueres Kriterium mit prognostischer Relevanz, das von Balch und Soong, 1983, nicht mit berücksichtigt wurde, ist die Mitoserate, die anhand von mehreren Schnitten des Tumors bestimmt wird. In der Gegend mit den meisten Mitosen werden mehrere Gesichtsfelder ausgezählt und die so ermittelte Mitosenzahl auf den Quadratmillimeter umgerechnet. Diese Mitoserate ist weitgehend unabhängig von der Tumordicke und ermöglicht eine zusätzliche prognostische Aussage (Schmoeckel, 1981; Sondergaard und Schou, 1985).

Der prognostische Index ist das Produkt aus der Tumordicke und der Mitoserate. Schmoeckel und Braun-Falco, 1978, konnten zeigen (nochmals bestätigt von Schmoeckel, 1981), daß durch den prognostischen Index die Zuordnung von Patienten zu den Gruppen niedrigen oder hohen Risikos weiter verbessert werden kann. Das bedeutet: nach Einteilung der Patienten nach der Tumordicke in Gruppen mit geringer (unter 0,76 mm) und hoher (größer 3,00 mm) Metastasierungswahrscheinlichkeit verbleibt eine relativ große Patientenzahl, deren individuelles Risiko irgendwo dazwischen liegt; durch Berechnung des prognostischen Index lassen sich noch weitere Patienten hohen beziehungsweise niedrigen Risikos determinieren, bei denen dann mit mehr Berechtigung eine weitere Therapie durchgeführt oder auf eine solche verzichtet werden kann. Tabelle III zeigt die zur Zeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München verwendete Einteilung der Risikogruppen.

1.4 THERAPIE DES MALIGNEN MELANOMS

1.4. 1 Therapie des Primärtumors

Die chirurgische, möglichst frühzeitige Excision des Primärtumors mit einem allseitigen Sicherheitsabstand von fünf Zentimetern ist heute als optimale Ersttherapie unumstritten (Konz, 1981; Gall und Tonak, 1981). Ob ein Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern bei dünnen Tumoren ausreicht, kann zur Zeit noch nicht mit Sicherheit beurteilt werden (Konz, 1981).

Der Wert einer elektiven, prophylaktischen Lymphknotenausräumung bei Extremitätenmelanomen des klinischen Stadiums I ist umstritten. Nach übereinstimmenden Untersuchungen von Fortner und Mitarb., 1981, und Balch und Soong, 1983, verbessert die Dissektion für eine Tumordicke von 0,76 bis 3,99 mm (Fortner) die Überlebenszeit; für dünnere oder dickere Tumoren erscheint sie nicht sinnvoll. Unter Hinweis auf Nebenwirkungen wie Operationskomplikationen und Lymphödem wird der Erfolg der prophylaktischen Lymphknotenausräumung aber von anderen Autoren relativiert (Polk, 1976); auch Veronesi et al., 1977, konnten keine positiven Auswirkungen auf die Prognose feststellen.

Bei der regionalen Perfusion wird eine Extremität vom Körperkreislauf isoliert und unter Zusatz von Zytostatika in hoher Dosierung extrakorporal hypertherm (bis 42°C) perfundiert. Man erreicht so eine örtliche Maximalkonzentration des Zytostatikums (meist Melphalan) praktisch ohne systemische Wirkung. Diese Methode wurde zuerst und wird immer noch bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (zum Beispiel multiple Hautmetastasen) eingesetzt.

Über die prophylaktische Anwendung liegen derzeit noch wenig Erfahrungen vor, auch weil die Perfusion, wird sie nicht an spezialisierten Zentren eingesetzt, mit einer hohen Komplikationsrate behaftet ist (Tonak et al., 1981). Schraffordt-Koops und Oldhoff, 1981, sahen eine Verringerung der Quote an Lokalrezidiven nach Perfusion im Stadium I. Tonak et al., 1981, fanden bei vier Perfusions-Arbeitsgruppen höhere Fünf-Jahres-Überlebensraten (um 80 %) als in ihrem nur chirurgisch behandelten Krankengut (um 60 %); bei der Perfusion von 51 eigenen Patienten mit high-risk-Extremitätenmelanomen konstatierten sie im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Drei-Jahres-Überlebensrate. Von weiteren, randomisierten und prospektiven Studien wird es abhängen, ob die den Patienten subjektiv sehr belastende Methode einen festen Platz in der Melanomtherapie einnehmen wird.

Die radiologische Therapie ist beim malignen Melanom aufgrund seiner relativen Strahlenresistenz keine Alternative zur Operation (v. Lieven und Lissner, 1981). Ob eine präoperative Bestrahlung die Prognose verbessert, ist derzeit nicht beurteilbar; Tonak et al., 1981, geben nach Vorbestrahlung ein selteneres Auftreten von Lokalrezidiven im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe an. Über die Wirksamkeit einer prophylaktischen Lymphknotenbestrahlung liegen keine einheitlichen Ergebnisse vor (v. Lieven u. Lissner, 1981).

1.4.2 Therapie bei Rezidiven und Metastasen

Chirurgisch angegangen werden Lokalrezidive, In-transit-Metastasen und befallene regionäre Lymphknoten. Die lokale Excision mit ausreichendem Sicherheitsabstand beziehungsweise die radikale Lymphknotenausräumung bilden hier das Vorgehen der Wahl. Einzelne Fernmetastasen an der Haut, in

besonderen Fällen auch solitäre Organmetastasen kann man - allerdings eher in palliativer Absicht - chirurgisch entfernen, gelegentlich kommen bei massivem Befall einmal radikalere amputative Maßnahmen in Betracht (Konz, 1981).

Die Strahlentherapie kann im Stadium II zusätzlich zur Lymphknotenentfernung, im Stadium III zur Reduktion von Hautmetastasen oder zur palliativen, vor allem analgetischen Bestrahlung von Organmetastasen eingesetzt werden (v. Lieven und Lissner, 1981).

Die internistische Therapie bei metastasierenden malignen Melanomen fassen Jehn und Wilmanns, 1981, in einer Übersichtsarbeit zusammen. In einer sehr großen Zahl von Studien wurden Mono- und Kombinationstherapien mit den unterschiedlichsten Zytostatika erprobt. Dabei schwanken die erzielten Remissionsraten zwischen 0 und über 50 %, wobei alle Ergebnisse mit Vorsicht zu sehen sind, da aufgrund stark divergierender Auswahl-, Durchführungs- und Auswertkriterien ein Vergleich der Studien fast nicht möglich ist. Als Zytostatika, von denen beim Melanom einige Wirksamkeit erwartet werden darf, nennen Jehn und Wilmanns, 1981, die Nitrosoharnstoffe (CCNU, BCNU) sowie Cisplatin und eventuell Vindesine. Als einziges Mittel mit einer gesicherten Ansprechrate von über 20 % stellen sie das Dacarbazin heraus, auf das unten im Rahmen der adjuvanten Therapie näher eingegangen werden wird.

Insgesamt bleibt jedoch die Prognose im Stadium II schlecht, im Stadium III ist der Ausgang fast stets letal (Überlebenszeiten von unter zwei Jahren, Balch und Soong, 1983); auch durch aggressive Therapieschemata lassen sich Metastasen nur kurzfristig zur Rückbildung bringen.

Diese schlechten Aussichten nach eingetretener Metastasierung führten dazu, daß man nach Möglichkeiten zu suchen begann, bereits im Stadium I durch unterstützende Therapiemaßnahmen eine Absiedlung von Tumorzellen hinauszuschieben, wenn möglich zu verhindern.

2. ADJUVANTE THERAPIE BEIM MALIGNEN MELANOM

Unter adjuvanter Therapie versteht man, nach möglichst vollständig erfolgter Entfernung aller erkennbaren Tumormassen eventuell verbliebene Tumorzellen beziehungsweise Mikrometastasen durch therapeutische Mittel zu eliminieren.

Beim malignen Melanom wurden bisher zwei unterschiedliche Therapieansätze erprobt: die Immuntherapie und die Chemotherapie sowie deren Kombination.

2.1 IMMUNTHERAPIE

Daß der Zustand der Immunabwehr bei der Auseinandersetzung des Körpers mit der Erkrankung "Malignes Melanom" von großer Bedeutung ist, zeigen bestimmte Eigenschaften der Melanome, die immer wieder klinisch festgestellt werden konnten: extreme interindividuelle Variabilität von zeitlichem Verlauf und Prognose auch bei Patienten vergleichbarer Stadien, Vorkommen von Spontanregressionen, verbesserte Prognose bei peritumoraler, lymphozytär-entzündlicher Infiltration (Orfanos und Doering, 1983). Nach Übersichtsarbeiten von Tritsch, 1976, und Lewis, 1978, gebe ich einen kurzen Abriss über die therapeutischen Ansätze, immunologische Mechanismen zur Tumorbekämpfung einzusetzen.

U n s p e z i f i s c h e S t i m u l a t i o n d e s g e -
samen Immunsystems sollte theoretisch mit einer verstärkten
Immunantwort auch gegen die Tumorzellen einhergehen. Man
verwendet lokal, das heißt peri- oder intraläsional zu inji-
zierende, und systemisch anzuwendende Immunstimulantien.
Lokal werden vor allem Bacillus Calmette-Guerin (BCG) und
Dinitrochlorbenzol (DNCB), ein hochpotentes Kontaktallergen,
appliziert; systemisch benutzt man ebenfalls BCG, Corynebac-
terium parvum oder Levamisol, ein pflanzliches Antihelminthi-
kum.

S p e z i f i s c h e I m m u n t h e r a p i e k a n n
aktiv, passiv oder adoptiv durchgeführt werden; hierbei ver-
sucht man die Immunreaktionen zu steigern, die direkt gegen
den Tumor gerichtet sind.

Bei aktiver Immuntherapie will man dies erreichen, indem man
inaktivierte beziehungsweise unterschiedlich aufbereitete
Tumorzellen oder Tumorzellfragmente verabreicht.

Passive Immuntherapie bedeutet Übertragung von antitumoralen
Immunfaktoren von einem Individuum auf ein anderes, etwa
durch Immunseren.

Bei adoptiver Immuntherapie überträgt man gegen Melanome
sensibilisierte lebende Immunzellen (zum Beispiel Lympho-
zyten) eines anderen Menschen.

Die verschiedenen Arten der Immuntherapie wurden und werden
sowohl adjuvant als auch - in fortgeschrittenem Erkrankungs-
stadium - in therapeutischer wie palliativer Absicht einge-
setzt. Ein einheitlicher Trend zugunsten bestimmter Thera-
pieformen zeichnet sich bisher nicht ab; die bis jetzt durch-

geführten Studien unterscheiden sich von Anlage, Patienten-gut, Durchführung und Ergebnissen her so sehr, daß eine allgemeingültige Aussage nicht möglich ist. Die berichteten Ergebnisse reichen von guten Erfolgen sogar im Stadium III bis zu signifikant negativer Beeinflussung des Verlaufs durch die therapeutischen Maßnahmen.

Für nähere Einzelheiten und Angaben zur Originalliteratur darf auf die Arbeiten von Tritsch, 1976, und Lewis, 1978, verwiesen werden, in der gegenwärtiger Stand und künftige Aus-sichten der Immuntherapie des malignen Melanoms dargestellt werden.

2.2 CHEMOTHERAPIE UND IMMUNOCHEMOTHERAPIE

Wie schon oben angeführt, wird in der Therapie des metasta-sierenden malignen Melanoms eine große Zahl von Zytostatika allein oder in Kombination verwendet. Sowohl in der Über-sicht von Jehn und Wilmanns, 1981, als auch in der großen Analyse von Bellet et al., 1978, wird das Medikament Dacar-bazin (DTIC-Dome) als einzig effektiv in der Monotherapie herausgestellt. Diese Überlegenheit des DTIC hat dazu geführt, daß es in fast allen adjuvanten Therapieschemata Anwendung findet.

2.2.1 DTIC: Pharmakologie, Anwendung, Nebenwirkungen

Das Zytostatikum Dacarbazin, Markenname DTIC-Dome oder kurz DTIC (5-<3.3-Dimethyl-1-triazeno>-imidazol-4-carboxamid) wurde im Auftrag des National Cancer Institute der USA ent-wickelt und 1975 vorgestellt (Formel s. Abb. 2).

Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht bekannt; nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen sind folgende Wirkweisen als wahrscheinlich anzunehmen (nach Carter, 1976):

- (1) DNS-Synthesehemmung durch Wirkung als Antimetabolit bei der Nukleinsäuresynthese
- (2) Alkylierende Wirkung nach Aktivierung im Organismus
- (3) Wechselwirkung mit SH-Brücken.

DTIC wirkt im Zellzyklus nicht phasenspezifisch und tötet Zellen nur langsam ab; da es weniger immunsuppressiv ist als andere Zytostatika, scheint es zur Kombination mit Immuntherapie besonders geeignet (Karrer, 1978).

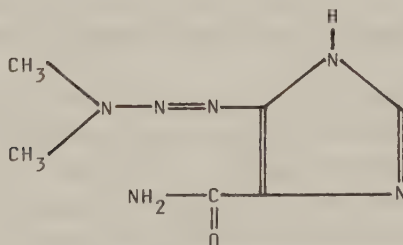


Abb. 2: Die Strukturformel des DTIC
(Summenformel $C_6H_{10}N_6O$)

DTIC wird ausschließlich intravenös angewendet, hat eine Plasma-Halbwertszeit von circa 35 Minuten und wird über Niere und Leber ausgeschieden.

Die vom Hersteller empfohlene Dosierung beträgt 250 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag über fünf Tage, wiederholbar nach einundzwanzig Tagen; alternativ 2,0 bis 4,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht für einen bis zehn Tage, wiederholbar alle vier Wochen.

Die Nebenwirkungen betreffen vor allem Knochenmark und Gastrointestinaltrakt. Bei den meisten Patienten treten mäßige bis schwere Übelkeit und Erbrechen für einige Stunden nach Injektion auf, die sich mit Antiemetika nicht immer dämpfen lassen, doch oft nach wiederholter Applikation schwächer werden. Dosisabhängig kommt es zu meist mäßiger Leukopenie und/oder Thrombopenie, die sich spätestens nach vierzig Tagen zurückbilden. Seltener werden Erhöhung der Leberwerte und ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber und Muskelschmerz beobachtet (nach Comis, 1976; Costanzi, 1983; Carter, 1976). Als seltene, doch schwere Komplikation wurde bisher in zwölf Fällen ein Budd-Chiari-Syndrom mit tödlichem Leberversagen bekannt; es ging mit Oberbauchbeschwerden und Bluteosinophilie einher und wird auf ein allergisch-hyperergisches Geschehen zurückgeführt (Wacker et al., 1983). Gelegentlich sah man unter DTIC-Therapie eine Lichtsensibilisierung bis zur phototoxischen Dermatitis (Bolling et al., 1980, und Kunze et al., 1980).

Dementsprechend sollen unter Dacarbazin das Blutbild (speziell die Eosinophilen) sowie Leber- und Nierenwerte kontrolliert werden; auf Fieber und Oberbauchbeschwerden mit Lebervergrößerung ist zu achten. Die Patienten sollen Sonnenexposition vermeiden.

Eine genaue Aufstellung und Analyse aller Nebenwirkungen der DTIC-Therapie enthält die Dissertation von Hadulla-Lazica, 1981.

Insgesamt ist DTIC bei sorgfältiger Überwachung der Patienten ein relativ nebenwirkungsarmes Zytostatikum, wenn man von der die Patienten oft sehr belastenden Nausea absieht.

2.2.2 DTIC in der adjuvanten Melanomtherapie

Seine nachgewiesene Wirksamkeit in den Stadien II und III verbunden mit seiner Armut an schweren Nebenwirkungen lassen das DTIC als besonders geeignet für eine adjuvante Therapie erscheinen. Da es darüberhinaus, wie oben ausgeführt, vergleichsweise wenig immunsuppressiv wirkt und das Melanom ein von immunologischen Faktoren stark beeinflusster Tumor ist, liegt eine Kombination von DTIC mit immunstimulierender Therapie nahe, von der man theoretisch eine Potenzierung des Effektes erwarten kann.

In einer großen Zahl von Studien wurde DTIC teils allein, teils in Kombination mit anderen Zytostatika mit oder ohne begleitende Immuntherapie angewandt.

Einen ausführlichen Überblick über die wesentlichen seit 1977 veröffentlichten Studien und deren Material, Methodik und Ergebnisse gibt Tabelle IV.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, ist ein systematischer Vergleich der Ergebnisse problematisch, wenn nicht gar unmöglich.

Die Studien wurden teils randomisiert, teils nichtrandomisiert angelegt; auch wurden oft keine unbehandelten Kontrollgruppen mitgeführt beziehungsweise es wurde mit historischen Kollektiven verglichen.

Die behandelten Patienten befanden sich meist im Stadium II, doch wurden oft auch Patienten im Stadium I oder im Stadium III (postoperativ ohne klinisch faßbaren Tumorrest) miteinbezogen, ohne daß diese in jedem Fall getrennt ausgewertet wurden (zum Beispiel bei Karakousis et al., 1979, und Quagliana et al., 1980).

DTIC wurde allein oder in verschiedenen Polychemotherapie-schemata angewandt (Banzet et al., 1979; Jacquillat et al., 1980). Auch Dosierung und Anwendungsdauer des DTIC waren sehr unterschiedlich; sie reichten von 0,4 mg/kg Körpergewicht/Tag über 10 Tage für 4 Zyklen (El-Domeiri et al., 1975) über die einmalige Gabe von 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag über 5 Tage (Pullmann und Muth, 1982) bis zur Dosis von 300 mg/m² an Tag 1 einer siebentägigen Polychemotherapie mit insgesamt 21 Zyklen (Jacquillat et al., 1982).

Seite 24-29:

TABELLE IV: Die Anwendung von DTIC in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms
Überblick über die veröffentlichten Studien
seit 1978, mit oder ohne Immuntherapie

AUTOREN	THERAPIEZWEIGE	PATIENTENGUT	PATIENTENZAHL und BEOBSACHTUNGSDAUER	THERAPIESCHEMA	ERGEBNISSE
El-Domeiri et al. (1978) nicht randomisiert	Chemother. versus Immunther.	Stad. II, Level III-V	31 Pat. ca. 24 Mon.	Chemother.: DTIC 0,4mg/kg/d x 10 d iv. 4-6wchtl., 4 Zyklen Immunth.: BCG Tice 0,2ml, 1ine-Appl. wchtl. f. 1 Mon., 14-täg. f. 2 Mon., 4-wchtl. bis insges. Dauer 1 Jahr	keine signifikanten Differenzen; Tendenz: BCG-Gruppe besser in Überle- bens- und erschei- nungsfreier Zeit
Banzet et al. (1979) randomisiert	Chemother. v. Chemoimmunth.	Stadium II	77 Pat. ca. 24 Mon.	Chemother.: BCNU 150mg/m ² iv. Tag 1 Actinomycin D 0,3mg/m ² iv. Tag 1 DTIC 400mg/m ² iv. Tag 1+15 Vinblastin 0,6mg/m ² iv. Tag 1+15 monatlich, 18 Zyklen Immunther.: BCG Pasteur 0,1ml ic. Corynebact. parvum Merieux 2ml sc. monatlich, 18 Zyklen	keine signifikanten Differenzen
Cunningham et al. (1979) randomisiert	Gruppen A,B,C: Immunther. v. Kontrolle Gruppe D: Immunther. v. Chemoimmunth.	Gruppe A: Stad. I, Level III,IV Gruppe B: Stad. I, Level V Gruppe C: Stadium II, Primärtu. nicht am Stamm Gruppe D: Stadium II, Primärtu. am Stamm	ABC: 421 Pat. D: 145 Pat. ca. 16 Mon.	Immunther.: BCG Tice 0,3ml, mult. prong punct. 7-täg. 1 Mon., 14-täg. 2 Mon., 28-täg. 6 Mon., 56-täg. 10 Monate Chemoimmunther.: wie oben, dazu DTIC 200mg/m ² /d iv. x 5 d 4-wchtl., 18 Zyklen	keine signifikanten Differenzen; Tendenz: Im Stud. I, Level IV Immunther. besser als Kontrolle

Karakousis et al. (1979) randomisiert	Chemioimmunther. v. Kontrolle	Stadium I, Level III-V und Stadium II	61 Pat. ca. 20 Mon.	DTIC 250mg/m ² /d iv. x 5 d durchschnittlich 8 Zyklen Corynebact. parv. Borroughs, ansteigend 0,7 bis 3,5ml sc. an 5 Tagen; 4-wöchl. für 8 Monate	keine signifikanten Differenzen
Kaufman et al. (1979) randomisiert	Chemother. v. Immunther. v. Chemioimmunther.	Stad. I, Level III-V und Stadium II	75 Pat. ca. 12 Mon.	Chemother.: DTIC 200mg/m ² /d iv. x 3 d ca. 13 Zyklen in 2 Jahren Immunther.: BCG Tice 1 Amp., Tine-Appl. 14-täg. f. 3 Mon., dann 28-täg.; Dauer 2 Jahre Chemioimmunther.: wie oben kombiniert, 2 Jahre	Stad. I: keine Aussage möglich, da in keiner der Therapiegruppen während der Beobachtung Rezidive auftraten Stad. II: signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie
Mastrangelo et al. (1979) nicht random.	Chemother. v. historische Kontrollgruppe	Stadium II (Kontrollgr. 14 Pat.)	37 Pat. ca. 48 Mon.	DTIC 2mg/kg/d iv. x 10 d alle 3 Monate, 5 Zyklen	Längere Überlebens- und erscheinungs-freie Zeit in der Chemotherapiegruppe
Peter et al. (1979) nicht randomisiert	Chemother. v. Immunther. v. inhomogene Kontrollgruppe	Stadium I, Level IV,V am Stamm und Stadium II (teils vorbestrahlt)	45 Pat. BCG: 48 Mon. DTIC: 24 Mon.	Chemother.: DTIC 200mg/m ² /d iv. x 5 d; monatlich, 3-17 Zyklen Immunther.: BCG Pasteur 37,5mg, heaf-gun-Appl. monatlich für 2 Jahre	Signifikante Verbesserung der erscheinungsfreien Zeit mit DTIC und BCG gegen teils unbehandelte, teils bestrahlte Kontrollgruppe

Serrou et al. (1979) nicht randomisiert	Chemioimmunth. v. historische Kontrollgruppe	Stadium I, Level III-V am Stamm und Stadium II	35 Pat. ca. 54 Mon.	Vincristin 1mg/m ² / iv. Tag 1+2 DTIC 200mg/m ² iv. Tag 3+4 CCNU 50mg/m ² po. Tag 5+6 BCG Pasteur 150mg, heaf-gun-Appl. Tag 7,14,21,28 alle 42 Tage für 2 Jahre	signifikante Verbesserung der er- scheinungsfreien Zeit gegenüber der historischen Kon- trollgruppe
Quagliana et al. (1980) randomisiert	Chemother. v. Chemioimmunth.	Stadium II und Stadium III (solitäre Fernmet. ohne klinischen Tumorrest)	217 Pat. ca. 24 Mon.	Chemother.: BCNU, Hydrea, DTIC <u>Immunther.:</u> BCG Näheres nicht angegeben	keine signifikanten Ergebnisse
Holtermann et al. (1980) randomisiert	Chemother. v. Immunther. v. Kontrolle	Stadium I, Level III-V und Stadium II	84 Pat. ca. 22 Mon.	Chemother.: DTIC 200mg/m ² /d iv. x 5 d alle 4 Wochen; Estramustinphosphat 15mg/kg po. täglich kombinierte Gabe über 1 Jahr <u>Immunther.:</u> BCG Tice 1ml Skarifikation 4-wchtl. 6 Mon., 8-wchtl. 12 Mon. NB: 5 Patienten der Chemo- therapiegruppe wurden zusätzlich regional perfundiert mit Melphalan	kein positiver Einfluss der Adjuvanttherapie

Sterchi et al. (1980) randomisiert	Chemother. v. Chemioimmunth.	Stadium II und Stadium III (ohne klinischen Tumorrest)	57 Pat. ca. 14 Mon.	Chemother.: DTIC 300mg/m ² /d iv. x 5 d alle 35 Tage für 2 Jahre Chemioimmunther.: DTIC wie oben, dazu MER (methanol extract residue of BCG) 100µg ic. alle 35 Tage für 1 Jahr	keine signifikanten Differenzen
Hill et al. (1981) COG Protocol 7040 randomisiert	Chemother. v. Kontrollle	Stad. I high-risk und Stad. II und Stad. III (ohne klinischen Tumorrest)	165 Pat. ca. 30 Mon.	DTIC 4,5 mg/kg/d x 10 d iv. 4 Zyklen über 1 Jahr	DTIC deutlich, aber nicht signifikant schlechter in Überle- bens- und erschei- nungsfreier Zeit, auch bei getrennter Analyse der Stadien
COG Protocol 7040-A nicht randomisiert	wie oben	wie oben	16 Pat. ca. 6 Mon.	DTIC 250mg/m ² /d iv. x 10 d, ansteigende Dosierung bis Leukozyten <4000 und/oder Thrombozyten <125000 monatlich, 11 Zyklen	bisher wenig Aussagekraft, wenn überhaupt, dann kein Effekt
in: Macher(1981) EORTC-Studie 18761 randomisiert	Chemother. v. Immunther. v. Placebo	Stadium I, Level III Dicke mehr als 1,5 mm und Level IV,V	201 Pat. ca. 36 Mon.	Chemother.: DTIC 250 mg/m ² /d iv. x 5 d monatlich, 6 Zyklen Immunther.: Levamisol für 2 Jahre	bis jetzt keine signifikanten Differenzen

Misset et al. (1981) randomisiert	Immunther. v. Immunther. nach Chemother.	Stadium I, Level III-V und Stadium II (31 Pat.)	284 Pat. ca. 36 Mon.	<u>Immunther.:</u> BCG Pasteur 75 mg Skarifikation wöchentlich für 2 Jahre <u>Chemoimmunther.:</u> wie oben, doch vor Beginn VM 26 60mg/m ² iv. Tag 1 DTIC 150mg/m ² iv. Tag 2,3,4,5 CCNU 60mg/m ² po. Tag 2+3 wöchentlich für 4 Wochen, CCNU allein für weitere 4 Wo.	keine signifikanten Differenzen; Tendenz: BCG allein etwas besser bezüglich Überlebenszeit
Morton et al. (1981) randomisiert	Immunther. v. Chemoimmunth.	Stadium II	80 Pat. ca. 15 Mon.	<u>Immunther.:</u> BCG intradermal <u>Chemoimmunther.:</u> DTIC iv. zusätzlich Näheres jeweils nicht angegeben	keine signifikanten Differenzen Tendenz: Kombination eher schlechter als BCG allein
Jacquillat et al. (1982) Protokoll 2-NK-73 randomisiert	Chemother. v. Chemother. mit prä-op. Chemother. v. Kontrolle	Stadium I, Level III-V	117 Pat. ca. 48 Mon.	<u>Chemother.:</u> Vinblastin 6mg/m ² iv. Tag 1 Thiotepa 6mg/m ² iv. Tag 1 Rufocromycin 60µg/m ² iv. Tag 1 Methotrexat 15mg/m ² iv. Tag 1 Procarbazin 30mg/m ² po. Tag 1-7 14-täg. 6x, dann 28-täg. 15x <u>Präoperative Chemother.:</u> Vincristin 1mg/m ² Tag 1 DTIC 80mg/m ² Tag 3-8 regional intraarteriell gegeben in 2 Zyklen, Beginn jeweils 4 und 2 Wochen präoperativ	keine signifikante Verbesserung durch Therapie. Allein bei Männern signifikante Verbes- serung der rezidiv- freien Zeit

Jacquillat et al. (1982) Protokoll 4-NK-76 randomisiert	Männer: Chemother. v. Chemioimmunth. Frauen: Chemioimmunth. v. Kontrolle	Stadium I, Level III-V	352 Pat. ca. 24 Mon.	Chemother.: wie oben (Prot. 2-NK-73), dazu DTIC 300mg/m ² iv. an Tag 1 Chemioimmunther.: Chemother. wie oben, dazu BCG Pasteur 0,1ml ic. Corynebact. parv. Merieux 2ml sc. 4-wchtl. während Chemotherapie	keine signifikanten Ergebnisse
Pullmann, Muth (1982) nicht randomisiert	Chemioimmunth. v. historische Kontrollgruppe	Stadium I, Tumordicke >1,5mm und Stadium II (60 Pat.)	104 Pat. ca. 30 Mon.	DTIC 250mg/m ² /d iv. x 5 d einmalige Gabe, dazu BCG Pasteur je 0,1-0,5-0,5-1ml ic. an 4 Tagen; 4-wchtl., 4 Zyklen	In beiden Stadien keine Verbesserung durch die adjuvante Therapie
Veronesi et al. (1982) WHO-Studie randomisiert	Kontrolle v. Immunther. v. Chemother. v. Chemioimmunth.	Stadium I, Level III-V am Stamm und Stadium II (663 Pat.)	761 Pat. ca. 41 mon.	Chemother.: DTIC 200mg/m ² /d iv. x 5 d 4-wchtl., 24 Zyklen Immunther.: BCG Pasteur 75mg, heaf-gun-Appl. wchtl. bis zu einer +-Reaktion, dann monatlich für 2 Jahre	insgesamt keine signifikanten Ergebnisse; Tendenz: Im Stadium I Verbes- serung der 3-Jahres- überlebens- und er- scheinungsfreien Zeit durch Therapie (für DTIC+BCG sogar grenzwertige Signi- fikanz)

Hill et al., COG Protocol 7040-A, 1981, dosierten sogar beginnend mit 250 mg/m²/Tag weiter ansteigend über 10 Tage bis zur Myelosuppression und führten dies über 11 Zyklen durch. Auch in der Anlage der Therapiearme, die in unterschiedlichster Weise untereinander oder mit Kontrollgruppen verglichen werden, und der Dauer der Nachbeobachtung bestehen wenig Gemeinsamkeiten.

Bei aller Verschiedenheit der Methoden stellt sich doch im Großen und Ganzen heraus, daß ein Nutzen der adjuvanten Therapie fraglich ist, zumindest nicht übereinstimmend gesichert werden konnte. Eine signifikante, allgemeine Verbesserung der Prognose durch die Therapie gegenüber unbehandelten Kontrollgruppen findet sich auffallenderweise nur in den Studien, die historische Kontrollgruppen verwendeten (Mastrangelo et al., 1979; Serrou et al., 1979).

In den anderen Studien konnte die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie nicht statistisch signifikant gesichert werden; einmal wurde die Chemotherapie sogar wegen einer Tendenz zu negativer Beeinflussung des Verlaufs abgebrochen (Hill et al., COG Protocol 7040, 1981).

Beim Vergleich zwischen Immun- und Chemo- beziehungsweise Immunochemotherapie ergibt sich in drei Studien eine Tendenz zugunsten einer alleinigen BCG-Immuntherapie (El-Domeiri et al., 1978; Misset et al., 1981; Morton et al., 1981). Eine Ausnahme macht bei Kaufman et al., 1979, die signifikante Überlegenheit der Immunotherapie im Stadium II; dies ist jedoch von fragwürdiger Aussagekraft, da hier nur durchschnittlich 12 Monate nachbeobachtet wurde. Auch das Ergebnis von Peter et al., 1979, die mit adjuvanter Therapie im Stadium I und II Erfolge beschrieben, ist mit Vorsicht zu sehen; die Autoren behandelten unterschiedlich vorthherapierte Patienten, und die Nachbeobachtungszeit betrug lediglich etwa 10 Monate. Auf die große Studie der Weltgesundheitsorganisation (Veronesi

et al., 1982), die im Stadium I eine Tendenz zugunsten der adjuvanten Therapie erbrachte, wird im Rahmen der Diskussion später noch eingegangen.

In allen diesen Studien wurde zur Auswahl der Patienten mit hohem Risiko im Stadium I, die adjuvant therapiert werden sollten, als Klassifikationskriterium die Eindringtiefe nach Clark herangezogen; außerdem wurden meist die Patienten mit Level III, IV und V zusammengefaßt und nur selten getrennt ausgewertet (siehe Tabelle IV). Wie in Kapitel 1.3 ausgeführt, liegt die Einteilung in Level nach Clark in ihrer prognostischen Aussagekraft weit hinter der Tumordicke und/oder dem prognostischen Index, so daß in den Studien außer Hochrisikopatienten auch viele mit mittlerem oder niedrigem Metastasierungsrisiko behandelt und zusammen ausgewertet worden sein dürften.

Bei der Auswertung eines größeren, an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München adjuvant behandelten Patientenkollektivs wurde versucht, diese Risikogruppen sauber zu trennen und so zu einer genaueren Aussage über den therapeutischen Nutzen zu gelangen.

(3) A D J U V A N T E T H E R A P I E a n d e r
Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

1976 wurde kurz nach Einführung der adjuvanten Immunochemo- bzw. alleinigen Immuntherapie an oben genannter Klinik eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit beider Nachbehandlungsformen begonnen. Aufgenommen wurden nur Patienten im Stadium I mit operativ vollständig entferntem Primärtumor, randomisiert wurde nach Geschlecht, Alter, Lokalisation und Level.

Als, wie im Abschnitt 1.3 dargelegt, die prognostische Relevanz des Levels nach Clark als zweitrangig erkannt worden war und Tumordicke und prognostischer Index das individuelle Risiko vorhersagbarer machten, gab man die Randomisierung auf. Auch aus ethischen Gründen strebte man an, den jetzt sicherer identifizierbaren high-risk-Patienten die Maximal-, das heißt die kombinierte Immunochemotherapie zukommen zu lassen, diese auch den Patienten mit mittlerem Risiko anzuraten und die alleinige BCG-Therapie als Alternative bei Tumoren niedrigen Risikos einzusetzen.

Zusätzlich wurde noch eine Zahl von Patienten der Stadien II und III nach möglichst vollständiger operativer Tumorentfernung behandelt; im Rahmen dieser Arbeit sollen jedoch lediglich die Ergebnisse im klinischen Stadium I vorgestellt werden.

Von insgesamt 594 behandelten Patienten wurden für diese Arbeit die Verläufe von 299 Stadium-I-Patienten ausgewertet. Entsprechend dem ursprünglichen Ziel der randomisiert geplan-

ten Studie wurden die Patienten unter Zugrundelegung von Tumordicke nach Breslow beziehungsweise prognostischem Index vier Gruppen steigenden Risikos zugeordnet; in den so gebildeten Gruppen werden die Ergebnisse bei immunochemotherapeutischer Behandlung denen bei alleiniger BCG-Anwendung und dem Verlauf bei Therapieabbruch vergleichend gegenübergestellt.

3.1 DURCHFÜHRUNG DER ADJUVANTEN THERAPIE

Wie oben schon ausgeführt, erfolgte die Zuteilung zu den Therapiegruppen "kombiniert" oder "BCG allein" zunächst randomisiert, dann nach der jeweiligen Prognose, während man in den fortgeschrittenen Stadien immer die kombinierte Therapie anstrebte. Die Mitführung einer gänzlich unbehandelten Kontrollgruppe wurde angesichts der Bösartigkeit des malignen Melanoms als nicht vertretbar angesehen und unterblieb daher.

Voraussetzung für die adjuvante Therapie war im Stadium I die vollständige Entfernung des Primärtumors, im Stadium II und III die Ausräumung aller klinisch erkennbaren Metastasen.

Die Durchführung der Behandlung war prinzipiell bei allen Patienten gleich; sie erhielten BCG-Impfungen über zwei Jahre, in der Immunochemotherapiegruppe zusätzlich DTIC.

3.1.1 Die kombinierte Behandlung mit DTIC und BCG

Die DTIC-Applikation erfolgte intravenös in Zyklen von je fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Es wurden insgesamt zehn dieser

Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren angestrebt, beginnend zwei Wochen nach Operation mit dreien im Abstand von drei Wochen, die restlichen in vierteljährlichem Abstand (Abb. 3). Die Behandlung erfolgte grundsätzlich stationär; vor, während und nach Therapie wurden Blutbild und Leberenzyme kontrolliert. Zur Prophylaxe der häufig auftretenden Übelkeit wurden vor oder parallel zu jeder Injektion Antiemetika und/oder Tranquillantien intravenös oder oral verabreicht.

Angestrebt wurde eine Dosierung von 250 Milligramm DTIC pro Quadratmeter Körperoberfläche; es wurde aufsteigend, etwa nach dem Schema 100 - 150 - 200 - 250 - 250 mg/m² KO an fünf Tagen, dosiert; bei Auftreten von schwerer Übelkeit mit Erbrechen oder anderen Nebenwirkungen wurde die Dosis nicht gesteigert oder sogar reduziert. Im allgemeinen erfolgte die Behandlung immer mit der höchstmöglichen Dosis, ohne den Patienten subjektiv zu stark zu belasten und so seine Therapie treue zu gefährden.

Übelkeit und Erbrechen waren die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen; seltener traten Oberbauchbeschwerden, psychische Alteration, Anstieg der Körpertemperatur und Blutbildveränderungen auf. Eine genaue Analyse der Nebenwirkungen des DTIC am Patientengut der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München findet sich bei Hadulla-Lazica, 1981. Die begleitenden BCG-Impfungen wurden an Tag 7, 12 und 17 eines jeden Zyklus durchgeführt (Abb. 4), die Applikationsart war mit der bei alleiniger BCG-Therapie identisch (s. u.).

3.1.2 Die BCG-Behandlung

Die BCG-Impfungen wurden in den ersten vier Wochen wöchentlich, anschließend in vierwöchentlichem Abstand über insgesamt zwei Jahre vorgenommen (Abb. 5).

Verabreicht wurde jeweils eine Ampulle des Impfstoffs Immun-BCG Pasteur F, der pro Milliliter $3,75 \times 10^8$ Keime enthält. Es erfolgte Skarifikation eines Hautareals von etwa fünf mal fünf Zentimetern, Auftragen und Antrocknenlassen der Impfstofflösung und anschließend steriler Verband. Die Impfungen wurden gleichzeitig an den proximalen Oberarmen und Oberschenkeln in der Nähe der jeweiligen Lymphknotenstationen vorgenommen.

3.1.3 Nachbeobachtung

Eine klinische Durchuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Lokalbefund und Lymphabflußgebieten erfolgte zunächst anlässlich jedes DTIC-Zyklus, anschließend und bei den Nur-BCG-Patienten in vierteljährlichem Abstand ambulant im Rahmen einer Tumorsprechstunde.

Thoraxröntgenaufnahmen wurden jährlich angefertigt; Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild und Leberenzyme bei jeder Vorstellung kontrolliert. Weitergehende Untersuchungen wie abdominelle Sonographie, Computertomographie oder Lymphographie erfolgten nur bei Verdacht auf Metastasierung.

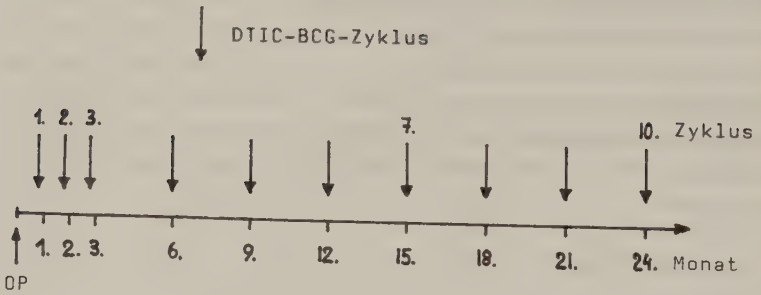


Abbildung 3: Therapieplan bei kombinierter Behandlung

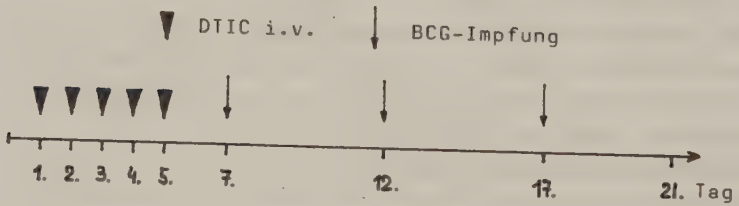


Abbildung 4: Einzelzyklus bei kombinierter Behandlung

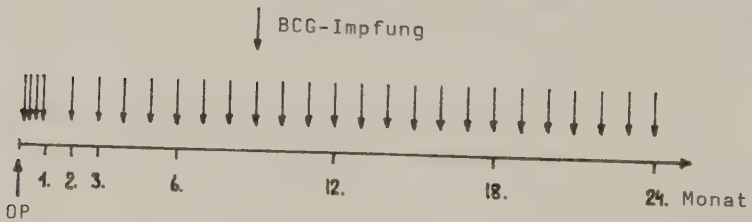


Abbildung 5: Impfschema bei BCG-Monotherapie

3.2 PATIENTENGUT UND AUSWERTUNG

Wie schon kurz erwähnt, wurden an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München bis Ende 1982 insgesamt 594 Patienten mit malignem Melanom adjuvant nachbehandelt. Nach Auswertung aller Behandlungsunterlagen verblieben 299 Patienten im Stadium I, deren Verläufe für die vorliegende Arbeit verwertbar waren.

3.2.1 Aufnahme- und Ausfallkriterien

Für diese Arbeit ausgewertet wurden nur Patienten im klinisch gesicherten Stadium I, das heißt ohne nachweisbare Metastasen. Auch Satelliten- oder In-transit-Metastasen führten zum Ausschluß. Die Stadieneinteilung erfolgte zunächst anhand der klinischen Durchuntersuchung mit sorgfältiger Palpation der Lymphknotenstationen; auffällige Lymphknoten wurden operativ ausgeräumt und histologisch untersucht. Zusätzlich wurden eine Thoraxröntgenaufnahme und ein Oberbauchsonogramm angefertigt, bei unklarem Befund erfolgte die computertomographische Abklärung.

Zusätzliche Voraussetzungen für die Aufnahme in die Auswertung waren:

- vollständige operative Entfernung des Primärtumors mit einem angestrebten Sicherheitsabstand von fünf Zentimetern nach allen Seiten (am Kopf mindestens zwei Zentimeter), in der Tiefe bis zur Muskelfaszie, beziehungsweise
- zeitlicher Abstand von nicht mehr als dreißig Tagen zwischen lokaler Excision mit geringem Sicherheitsabstand und der großzügigen Nachexcision;

- zeitlicher Abstand von nicht mehr als sechzig Tagen zwischen Operation und dem Beginn der Nachbehandlung;
- Operationszeitpunkt nach 1975 wegen vorher nicht ausreichend standardisierter Operationsmethoden.

3.2.2 Beschreibung des Gesamtpatientengutes

Insgesamt 299 Patienten erfüllten die vorstehenden Kriterien und wurden in die Auswertung aufgenommen.

Bei der Geschlechtsverteilung zeigt sich, wie aus Tabelle V hervorgeht, eine genaue Übereinstimmung mit dem Gesamtpatientengut der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (2052 Melanompatienten, nach unveröffentlichtem Material der Arbeitsgruppe Systementwicklung und Statistik des Tumorregisters München, 1984; abgekürzt TRM). Die Inzidenz beim männlichen Geschlecht liegt hier etwas höher als von Heite, 1981, beschrieben.

Auch bei der Altersverteilung (Abb. 6) zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit dem gerade erwähnten Gesamtpatientengut von 2052 Melanompatienten (Abb. 7): es ergibt sich annähernd die für das Melanom typische Glockenkurve mit dem Häufigkeitsgipfel um das vierzigste Lebensjahr (Braun-Falco et al., 1974, Heite, 1981).

Die Lokalisation der Primärtumoren entspricht bis auf eine Betonung der Kopf- und Halsregion sowie des prognostisch ungünstigeren Stammes in etwa den Angaben bei Hornstein, 1981 (siehe Tabelle VI).

Die Verteilung der Melanomtypen geht aus Tabelle VII hervor; auffallend ist der im Vergleich zu Literaturangaben hohe Anteil der primär knotigen Melanome von 48,8 %, der allerdings mit dem im Gesamtpatientengut der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU München gut übereinstimmt

(Braun-Falco et al., 1983 nach Abzug der unklassifizierbaren Melanome).

Hornstein, 1981, führt die hohe Inzidenz nodulärer Melanome

TABELLE V: Vergleich der Geschlechtsverteilung

	männlich	weiblich
299 Patienten, klin. Stadium I	40,8 %	59,2 %
2052 Melanompat. TRM 1984	40,35 %	59,65 %
Heute 1981	34,6 %	65,4 %

von 38,8 % im Erlanger Patientengut auf einen Anteil von sekundär knotigen, aus Tumoren vom SSM-Typ entstandenen und als nodulär diagnostizierten Melanomen zurück.

Die Erklärung für den höheren NMM-Anteil beim hier vorliegenden Patientengut dürfte eher darin zu sehen sein, daß es sich bei diesen zur Nachbehandlung vorgesehenen bzw. dazu von auswärts überwiesenen Patienten um ein vorselektioniertes Patientengut handelt; der höhere Anteil von fortgeschrittenen Primärtumoren hohen Metastasierungsrisikos bewirkt, daß auch das noduläre Melanom mit dem ihm eigenen raschen Wachstum häufiger gesehen wird.

Die beschriebenen 299 Patienten gliedern sich nach der Art der durchgeführten adjuvanten Behandlung - Immunochemotherapie, alleinige Immuntherapie bzw. Abbruch der Behandlung - in drei Gruppen, die im Folgenden näher charakterisiert werden.

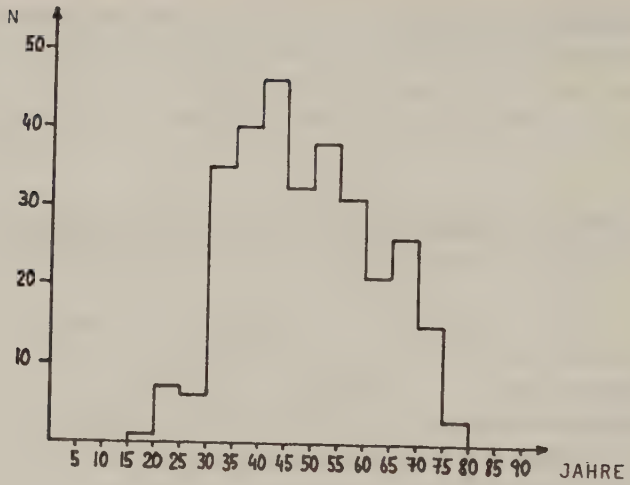


Abb. 6: Altersverteilung, 299 Patienten, Stadium I

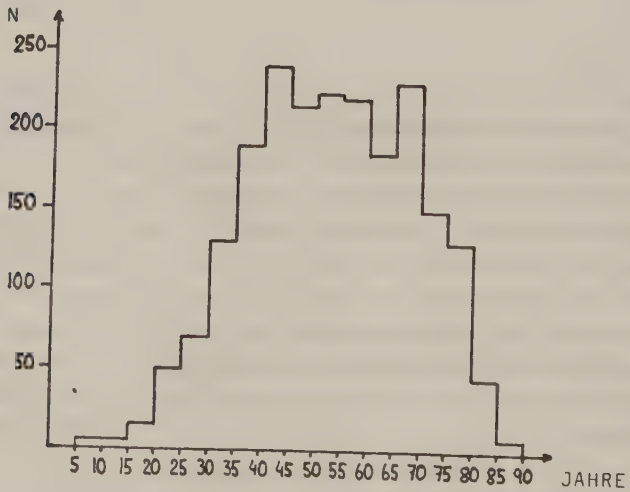


Abb. 7: Altersverteilung, 2052 Patienten (TRM 1984)

TABELLE VI: Verteilung der Lokalisation

	Kopf/Hals	Stamm	untere Extremität	obere Extremität
299 Patienten				
klin. Stad. I	14,6 %	19,2 %	31,7 %	34,5 %
Erlanger Studie				
Hornstein 1981	9,8 %	17,0 %	44,3 %	28,9 %

TABELLE VII: Verteilung der Melanomtypen

	SSM	NMM	LMM	ALM
299 Patienten				
klin. Stad. I	46,5 %	48,8 %	2,3 %	0,7 %
Erlanger Studie				
Hornstein 1981	47,0 %	38,8 %	8,6 %	5,6 %
Literaturangaben, nach Hornstein 1981	60-70 %	15 %	5-12 %	5-9 %
Braun-Falco et al. 1983	44,7 %	45,1 %	8,0 %	2,2 %
Milton et al. 1985	70 %	26 %	3 %	1 %

3.2.3 Die Untergruppe mit Immunochemotherapie

124 Patienten (38,7 % männlich, 61,3 % weiblich) wurden in der oben beschriebenen Weise mit DTIC und BCG behandelt. Als voll behandelt wurden Patienten mit mindestens sieben vollständigen DTIC-Zyklen und gleichzeitiger BCG-Impfung definiert. Die Altersverteilung auch im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen geht aus Abbildung 10 (siehe 3.2.6) hervor; das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre.

Die Patienten erhielten zwischen sieben und dreizehn Zyklen DTIC, durchschnittlich neun Zyklen (siehe Abb. 8). Die mittlere injizierte DTIC-Dosis betrug 190 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche; die pro Patient verabreichte Gesamtmenge lag bei durchschnittlich 1575 (Minimum 835, Maximum 2210) Milligramm DTIC. Parallel lief die BCG-Impfung mit in dieser Gruppe im Mittel 28 Impfungen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 1285 Tage entsprechend etwa dreieinhalb Jahren.

3.2.4 Die Untergruppe mit Immuntherapie

Zusammen 80 Patienten (36,6 % männlich, 63,4% weiblich) wurden allein mit BCG therapiert; als vollbehandelt galten hier nur Patienten mit einer Behandlungszeit von mindestens einem Jahr. Durchschnittlich erhielten die Patienten 27 BCG-Impfungen (Minimum 11, Maximum 33). Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre (zur Altersverteilung siehe Abb. 10). Die Beobachtungsdauer war hier gemittelt 743 Tage entsprechend etwa zwei Jahre.

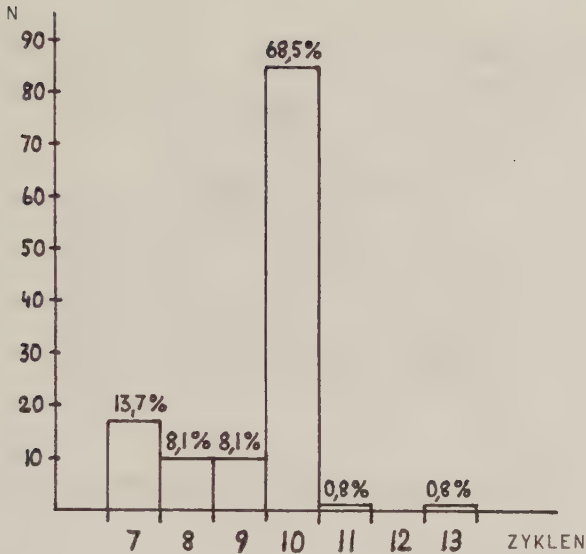


Abb. 8: Verteilung der Zyklenzahl, Gruppe DTIC + BCG

3.2.5 Die Untergruppe der "Therapieabbrecher"

Hier wurden 95 Patienten (47,4 % männlich, 52,6 % weiblich) zusammenfassend ausgewertet, die die Therapie mit DTIC und BCG nach weniger als sieben Zyklen beendeten; das Durchschnittsalter war 49 Jahre, zur Altersverteilung siehe wiederum Abb. 10. Die Patienten erhielten durchschnittlich 3 Zyklen DTIC, Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Zyklenzahl.

Die mittlere Dosis betrug 183 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche, die durchschnittlich verabreichte DTIC-Gesamtmenge 565 mg (Minimum 19 mg, Maximum 1303 mg). Zusätzlich erhielten die Patienten zwischen 2 und 31, im Mittel 12 BCG-Impfungen.

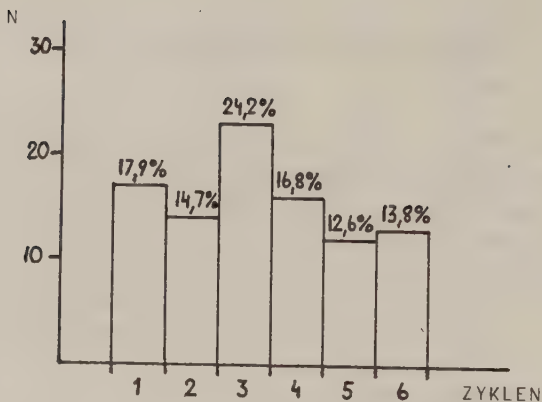


Abb. 9: Verteilung der Zyklenzahl, Gruppe "Abbrecher"

Nachfolgend ein Überblick über die Gründe, die zum Therapieabbruch führten:

- In 35 % der Fälle führten Nebenwirkungen, meist schwere Übelkeit und Erbrechen, zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung;
- 28 % der Patienten brachen die Behandlung eigenmächtig ab;
- bei 8 % wurde die Therapie wegen Fortschreiten der Tumorerkrankung abgesetzt;
- in 28 % der Fälle führten sonstige oder nicht mehr ermittelbare Gründe zum Therapieabbruch.

Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung betrug in dieser Gruppe 1417 Tage entsprechend knapp vier Jahren.

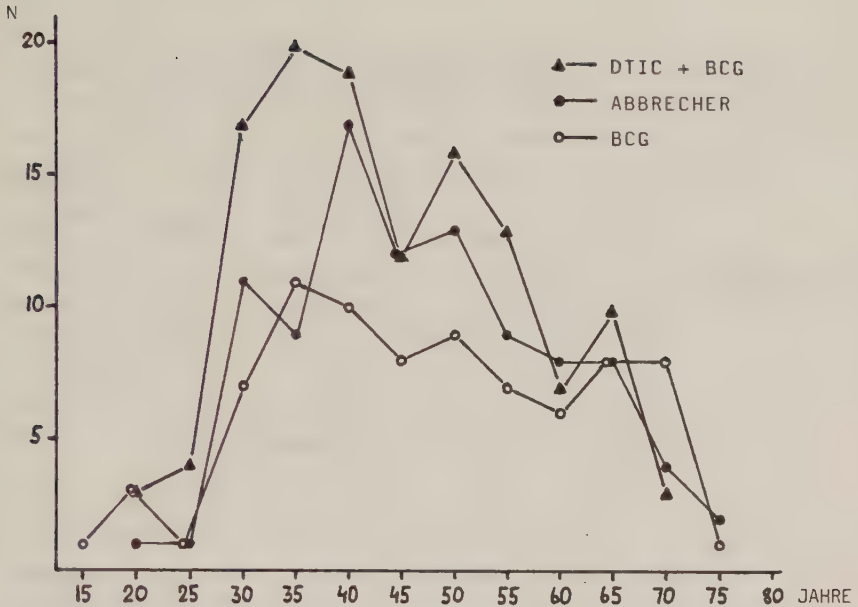


Abb. 10: Die Altersverteilung in den Therapiegruppen

3.2.6 Vergleich der Therapiegruppen

Abbildung 10 stellt die Altersverteilung in den Therapiegruppen einander gegenüber. Das Überwiegen der jüngeren Patienten in der Gruppe DTIC + BCG erklärt sich daraus, daß man einerseits jüngeren Patienten eher eine Maximaltherapie zukommen lassen wollte, andererseits Älteren die Nebenwirkungen der Chemotherapie im Zweifel nicht zumutete.

Abschließend gibt Tabelle VIII einen vergleichenden Überblick über die wichtigsten Daten der Therapiegruppen, insbesondere auch über die Verteilung der Tumoren unterschiedlicher Prognose auf die Therapiezeige.

TABELLE VIII: Vergleichende Überblicksdarstellung der Therapiegruppen

		kombinierte Therapie	BCG- Therapie	Therapie- "Abbrecher"
<u>PATIENTENGUT:</u>	Patientenzahl	124	80	95
	Geschlechtsverteilung			
	männlich	38,7 %	36,2 %	47,4 %
	weiblich	61,3 %	63,8 %	52,6 %
	Durchschnittsalter	46	49	49
	Melanomtyp: NMM	46,7 %	41,3 %	57,9 %
	SSM	46,7 %	56,3 %	37,9 %
	LMM	3,3 %	2,5 %	1,1 %
	ALM	0,8 %	-	1,1 %
<u>PROGNOSTISCHE FAKTOREN:</u> (ermittelt bei n = 254 Patienten)	Prognostischer Index			
	bis 1,0	22,4 %	27,9 %	19,5 %
	bis 6,0	25,2 %	35,3 %	29,9 %
	bis 13,0	17,8 %	14,7 %	20,8 %
	größer 13,0	34,6 %	22,1 %	29,9 %
	Tumordicke in mm			
	bis 0,75	25,2 %	32,9 %	16,9 %
	bis 1,5	24,3 %	27,1 %	36,4 %
	bis 3,0	30,8 %	25,7 %	24,3 %
	größer 3,0	19,6 %	14,3 %	22,1 %
<u>THERAPIE:</u>	DTIC-Mitteldosis mg	190	-	183
	Mittlere DTIC-Gesamtdosis	1575	-	565
	BCG-Impfungen, Zahl	28	27	12
	Mittlere Beobach- tungsdauer in Tagen	1286	1416	743

Es zeigen sich gehäuft Tumoren höheren Risikos in der Immunchemotherapiegruppe, entsprechend mehr low-risk-Tumoren in der BCG-Gruppe, was der vorstehend beschriebenen Art der Zuteilung der Patienten zur Nachbehandlungsart entspricht.

Würde dies bei der Auswertung der Therapieergebnisse nicht berücksichtigt, ergäben sich zwangsläufig ungleiche Voraussetzungen für die Therapiezeige und damit eine mehr als fragliche Beurteilbarkeit des Therapieerfolgs.

3.2.7 Stratifizierung nach prognostischen Faktoren

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse einer adjuvanten Therapie bei Melanompatienten des klinischen Stadiums I vorzulegen und so ein Urteil über deren Zweckmäßigkeit gerade auch bei Tumoren unterschiedlicher Prognose zu ermöglichen. Zusammen mit dem unmittelbar Vorgenannten ergab sich somit die Notwendigkeit, die Patienten in Gruppen gleichen Risikos zu stratifizieren und so einen direkten Vergleich der Therapiegruppen zu gestatten. Als histologische Kriterien hierfür boten sich, wie im Abschnitt "Prognostische Faktoren" ausführlich dargelegt, in erster Linie die Tumordicke und der prognostische Index an. Beide Parameter wurden in dieser Arbeit unabhängig voneinander verwendet, um zusätzlich noch einen Vergleich der Verläufe bei unterschiedlicher Unterteilung zu ermöglichen.

Die Definition der Risikogruppen erfolgte nach Schmoeckel, 1981:

- Hohes Metastasierungsrisiko (erwartete Metastasierungsrate etwa 80 Prozent) bei Tumoren über 3,0 mm Dicke oder einem prognostischen Index (abgekürzt PI) über 13.

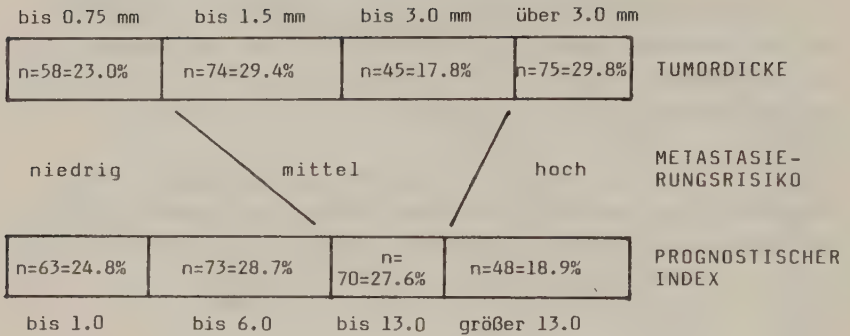


Abb. 11: Einteilung der Patienten in die Risikogruppen

- Niedriges Risiko (erwartete Metastasierungsrate um 5 Prozent) bei Tumoren bis 0,75 mm Dicke beziehungsweise PI bis 6.

Die Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko wurde noch zusätzlich unterteilt: Tumordicke bis 0,75 mm beziehungsweise PI bis 1,0 und Tumordicke 0,76 bis 1,5 mm respektive PI 1,1 bis 6,0.

Insgesamt konnten Tumordicke und prognostischer Index von je 254 beziehungsweise 252 Patienten rückwirkend ermittelt werden. Abbildung 11 zeigt die Einteilung dieser Patienten in die einzelnen Risikogruppen. Die sich ergebenden relativ geringen Patientenzahlen pro Gruppe, die sich durch die Aufteilung auf die Therapiezeige weiter verringern, sind der größte, jedoch unvermeidliche Nachteil einer genauen Differenzierung nach der Prognose.

Nebenbei veranschaulicht die Abbildung das Ergebnis von Braun-Falco und Schmoeckel, 1981, die zeigten, daß durch die Einführung des prognostischen Index die Gruppe mittleren, das heißt letztlich nicht genauer bestimmbar Risikos sich weiter zahlenmäßig verringern läßt.

3.3. ERGEBNISSE DER ADJUVANTEN THERAPIE

Die Ergebnisse der Auswertung in den beschriebenen Risikogruppen werden in der Form von Absterbekurven dargestellt (Abb. 12 bis 27).

Auf der Ordinate ist der Anteil der überlebenden respektive erscheinungsfreien Patienten in Prozent, auf der Abszisse die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen. Jeweils zum Zeitpunkt 36 und 60 Monate wird das 95-Prozent-Konfidenzintervall entsprechend der doppelten Standardabweichung nach oben und unten in Form dünner senkrechter Striche angegeben.

Trotz im Einzelfall längerer Beobachtungszeiträume wurden die Kurven auf eine Dauer von 60 Monaten vereinheitlicht, da danach die Patientenzahl meist so stark absinkt, daß sinnvolle Aussagen nicht mehr gemacht werden können (was auch der insgesamt mittleren Nachbeobachtungsdauer von 1148 Tagen entsprechend 3,14 Jahren aus Tabelle VIII entspricht).

Die Abbildungen 12 bis 19 zeigen zunächst die erscheinungsfreie, das heißt tumorrezidivfreie Zeit, dann die tatsächliche Überlebenszeit für die vier Risikogruppen in Unterteilung nach der Tumordicke; die Abbildungen 20 bis 27 stellen entsprechend die Verläufe bei Gruppierung nach dem prognostischen Index dar.

Beim Vergleich der Ergebnisse in den Therapiegruppen muß im voraus festgestellt werden, daß aufgrund der geringen Fallzahlen in keinem Fall eine Differenz statistisch signifikant war und somit eine definitive, statistisch gesicherte Aussage über Vor- oder Nachteil einer adjuvanten Therapie nicht gemacht werden kann. Es zeigten sich jedoch in den einzelnen Risikogruppen unterschiedliche Tendenzen, auf die hier näher eingegangen werden soll (siehe auch die Zusammenfassung der Fünf-Jahres-Ergebnisse in Tabelle IX).

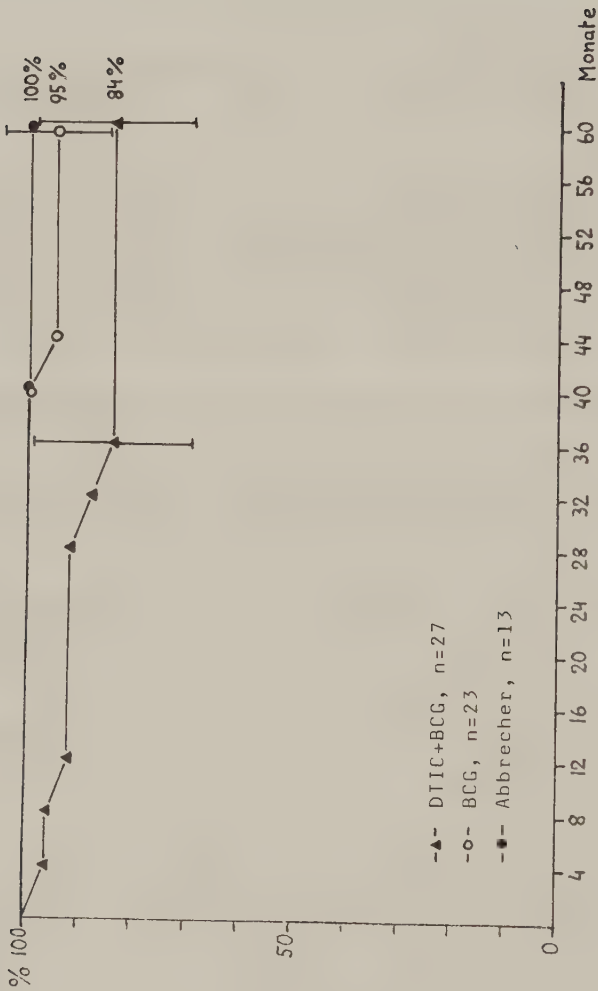


Abb. 12: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke bis 0.75 mm

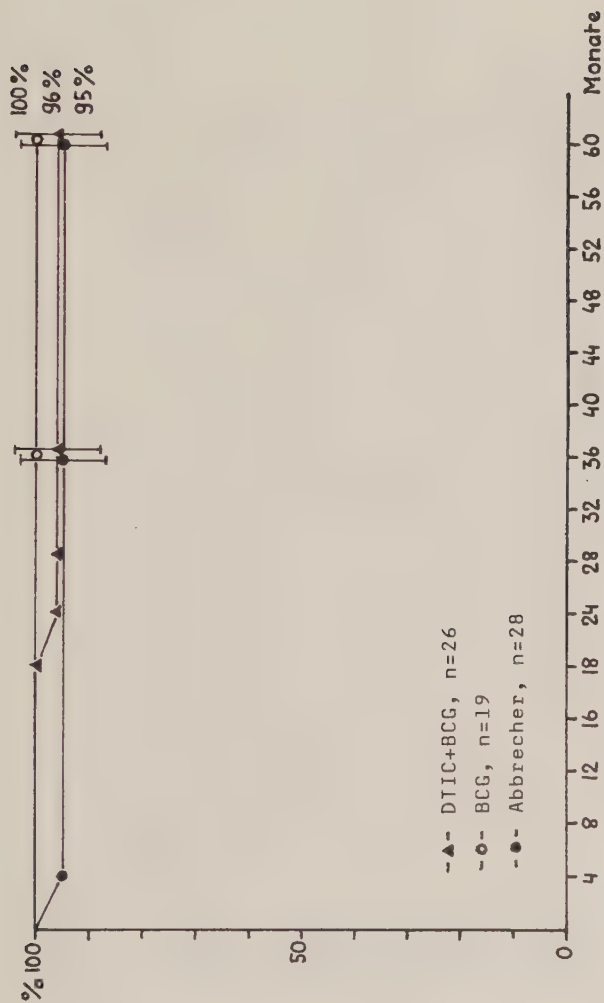


Abb. 13: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke 0,75 bis 1.50 mm

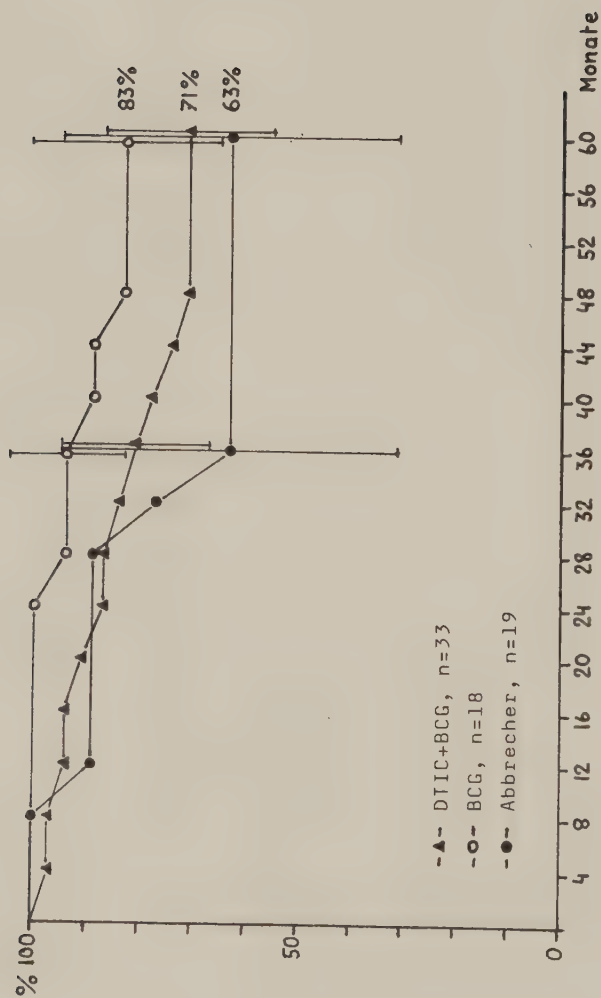


Abb. 14: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke 1,5 bis 3,0 mm

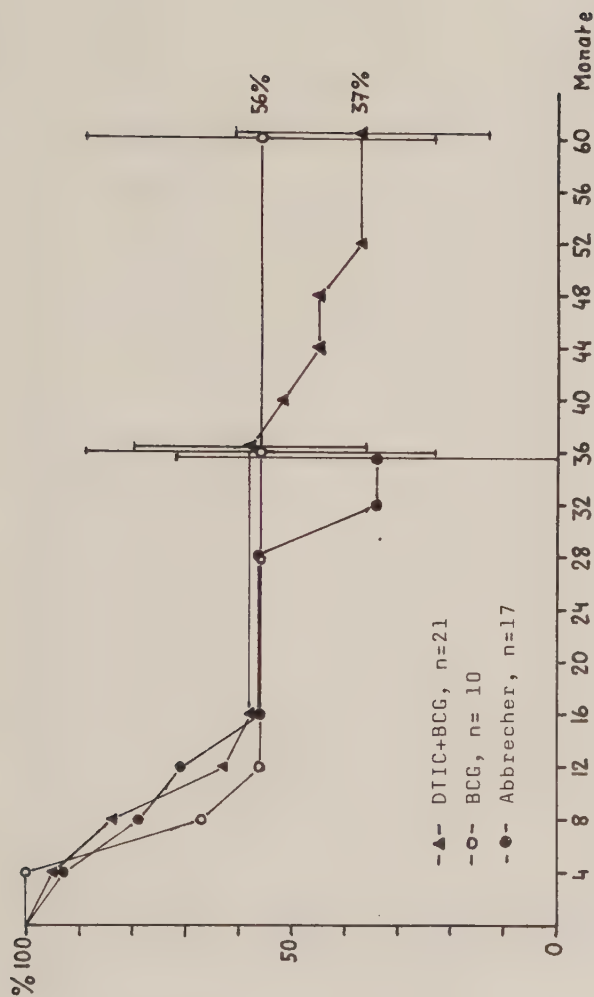


Abb. 15: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke größer 3,0 mm

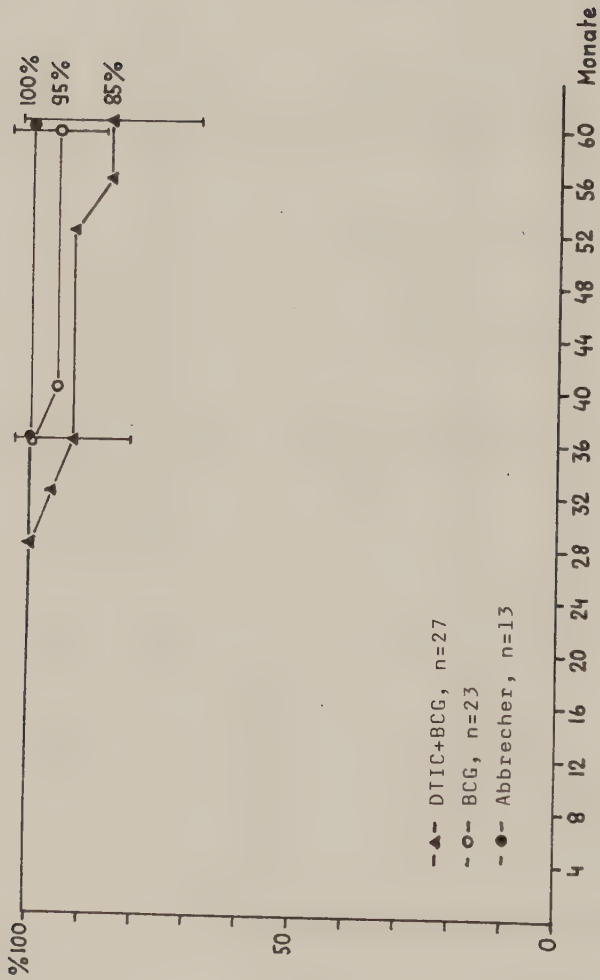


Abb. 16: Überlebenszeit Tumordicke bis 0,75 mm



Abb. 17: Überlebenszeit Tumordicke 0,75 bis 1,5 mm

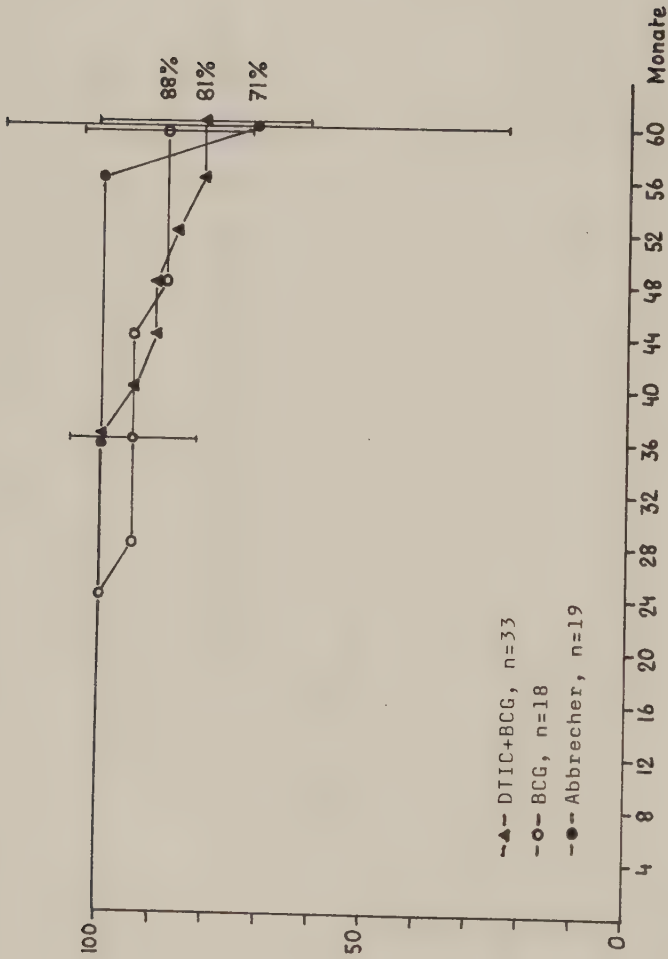


Abb. 18: Überlebenszeit Tumordicke 1,5 bis 3,0 mm

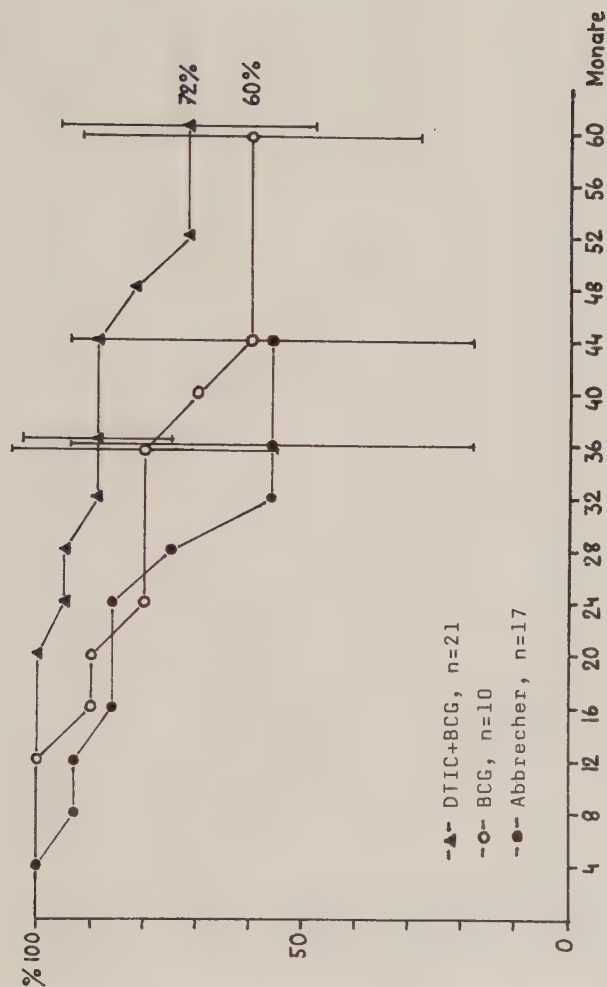


Abb. 19: Überlebenszeit Tumordicke größer 3,0 mm

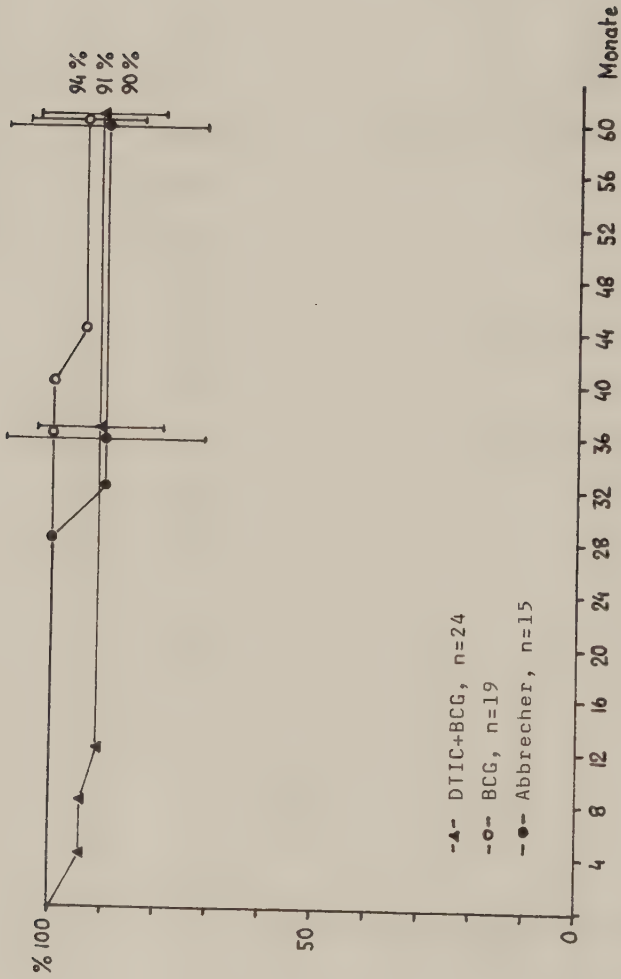


Abb. 20: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index bis 1,0

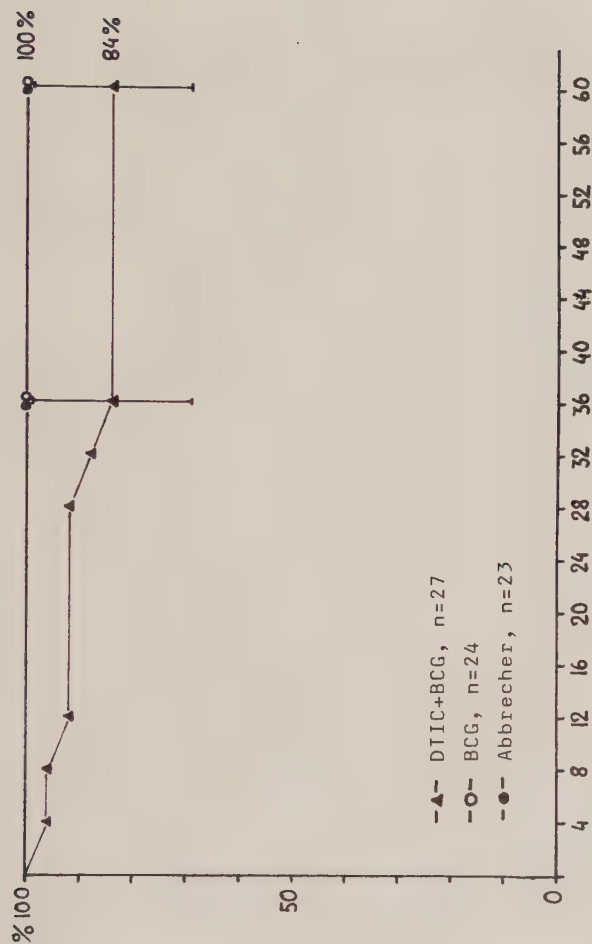


Abb. 21: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index 1,0 bis 6,0

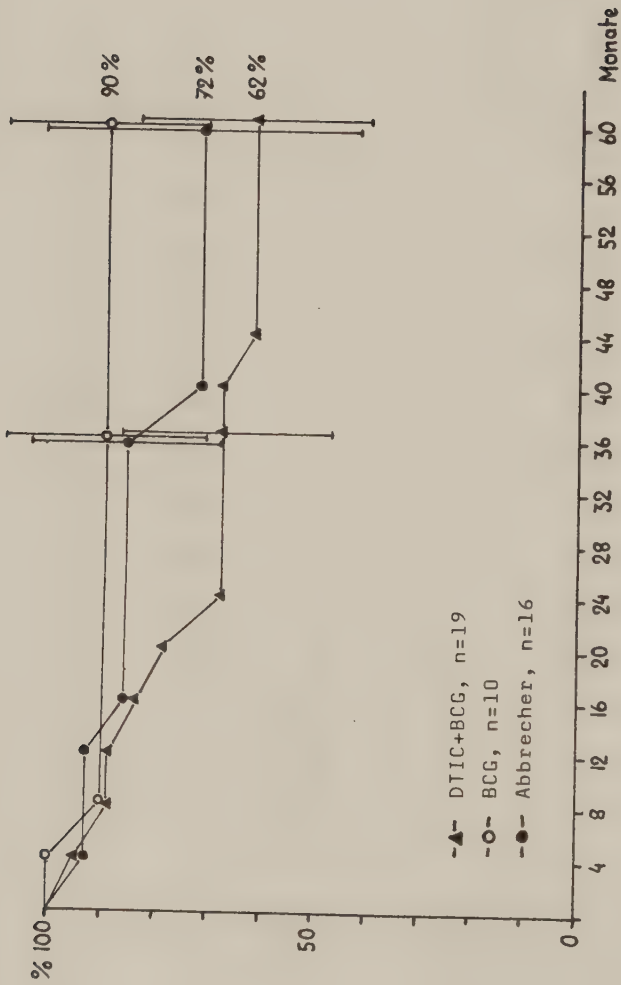


Abb. 22: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index 6,0 bis 13,0

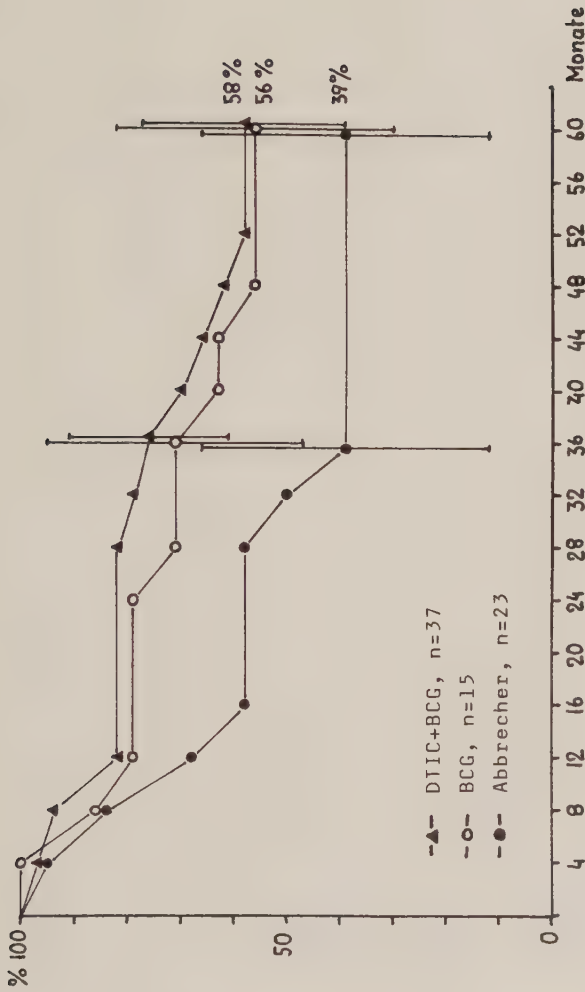


Abb. 23: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index größer 13,0

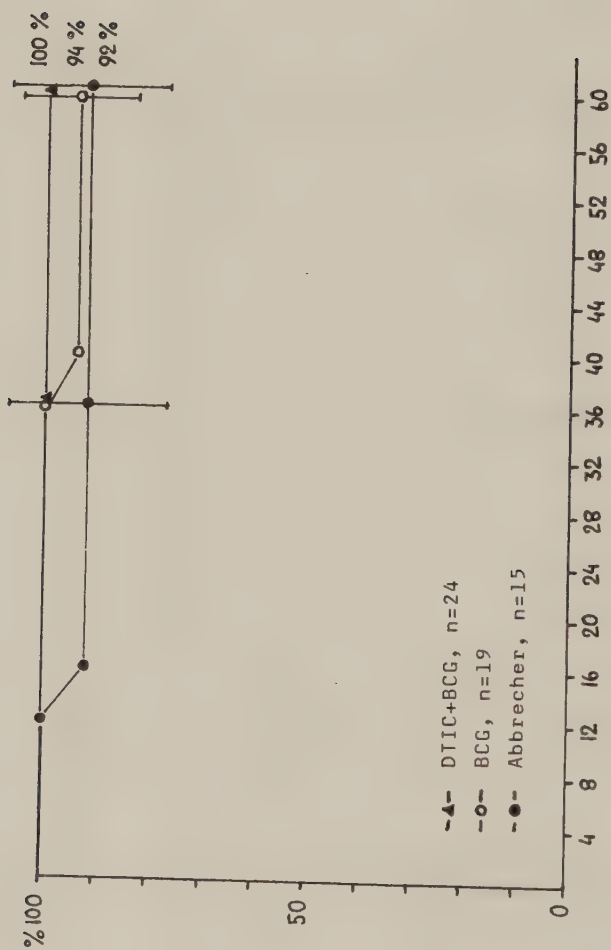


Abb. 24: Überlebenszeit Prognostischer Index bis 1,0

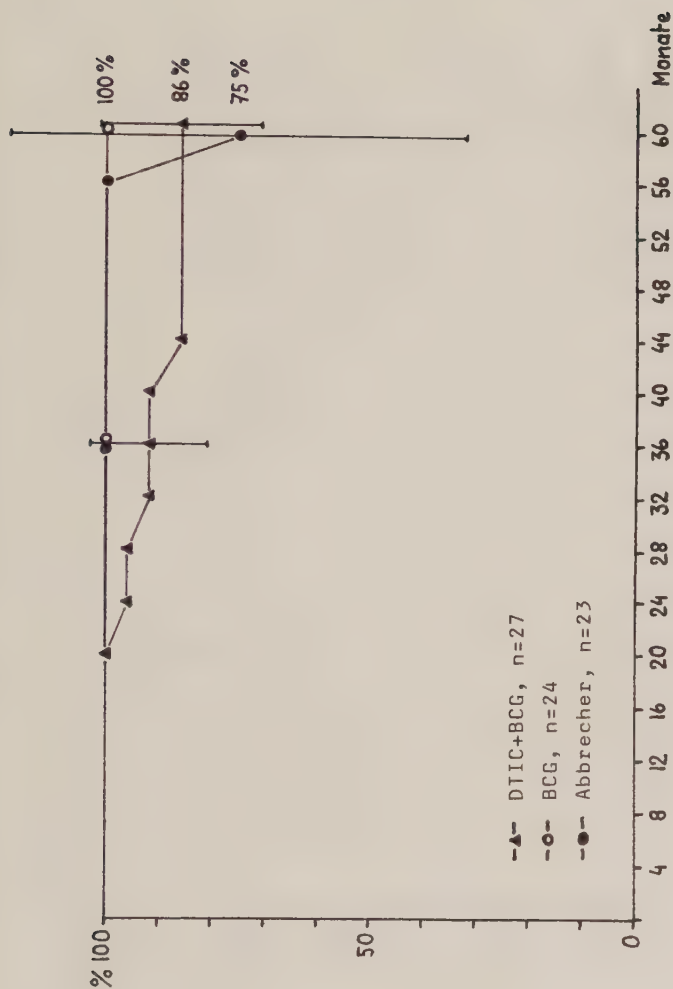


Abb. 25: Überlebenszeit Prognostischer Index 1,0 bis 6,0

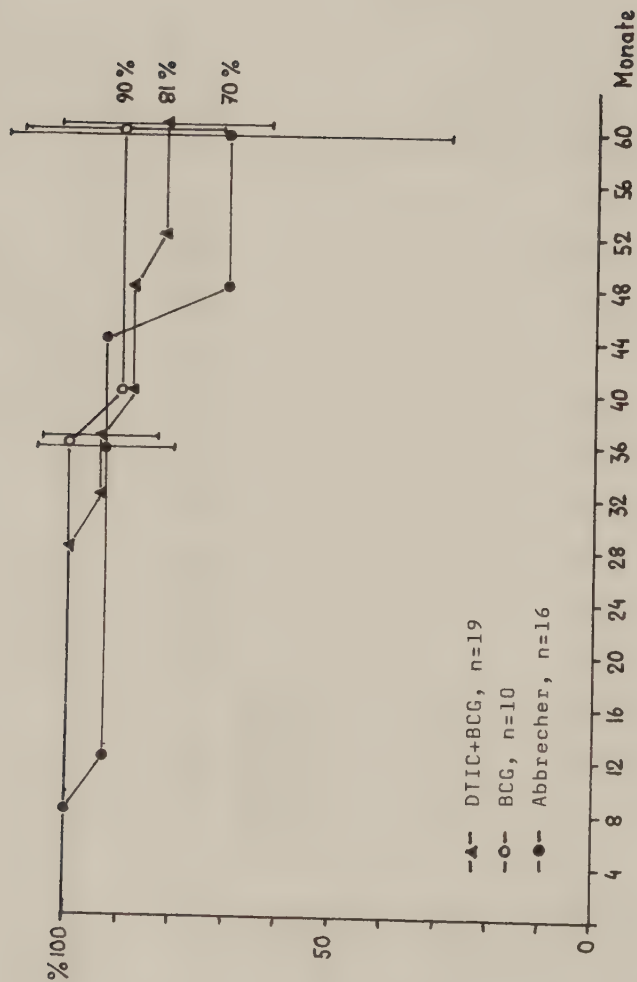


Abb. 26: Überlebenszeit Prognostischer Index 6,0 bis 13,0

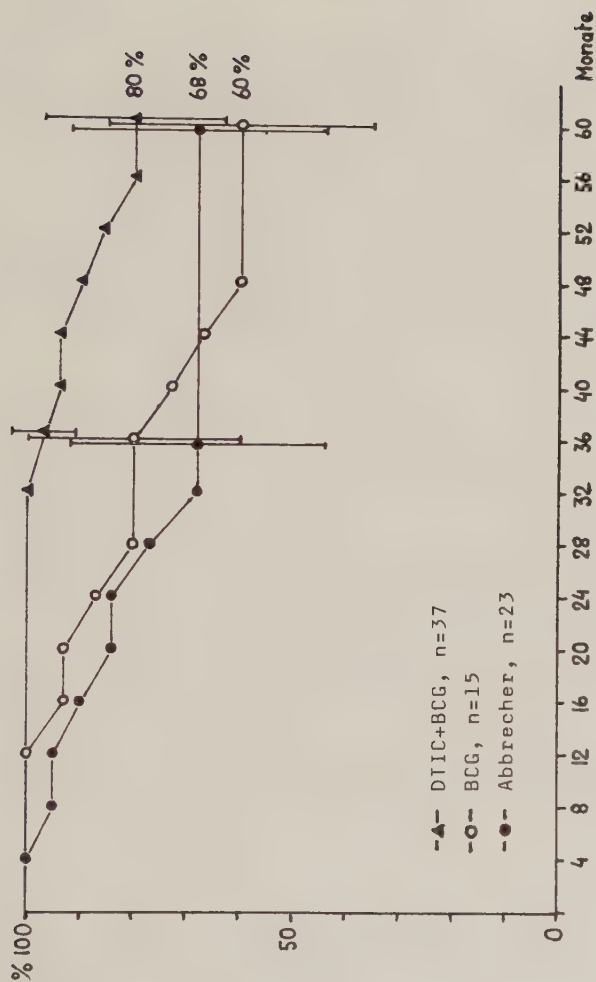


Abb. 27: Überlebenszeit Prognostischer Index größer 13,0

3.3.1 Die Gruppen niedrigen Risikos

In diesen vier Gruppen mit einer Tumordicke bis 1,5 Millimeter oder prognostischem Index bis 6.0 wurde kein auch nur tendenzieller Vorteil einer adjuvanten Therapie gesehen, und zwar sowohl hinsichtlich der rezidivfreien wie auch der Überlebenszeit. Im Gegenteil zeigte sich bei der Gruppe Tumordicke bis 0.75 Millimeter ein tendenziell schlechteres Abschneiden der kombiniert therapierten Gruppe mit 84 beziehungsweise 85 Prozent Erscheinungsfreiheits- beziehungsweise Überlebensrate gegenüber jeweils 100 Prozent in der BCG- und 95 Prozent in der Abbrechergruppe (Abb. 12 und 16).

Bei der Einteilung nach dem prognostischen Index konnte dies in der untersten Risikogruppe (bis 1.0) nicht bestätigt werden, hier entsprachen sich die Ergebnisse der Therapiegruppen weitestgehend. Auffallend aber in der Gruppe Prognostischer Index 1,0 bis 6,0 ebenfalls das tendenziell schlechtere Ergebnis der Immunochemotherapie: Erscheinungsfreiheitsrate in der DTIC+BCG-Gruppe 84 Prozent gegenüber 100 Prozent in den anderen Gruppen (Abb. 21); Überlebensrate bei DTIC+BCG 86 Prozent gegenüber 100 Prozent bei BCG und 75 Prozent bei den Abbrechern (Abb. 25), wobei letzteres Ergebnis wegen der dort äußerst geringen Fallzahl von N=4 zum Zeitpunkt 56 Monate praktisch nicht zu verwerten ist (hier führte der Tod eines Patienten bereits zum Ergebnis 75 Prozent).

Insgesamt ergibt sich bei Patienten mit Primärtumoren niedrigen Metastasierungsrisikos kein Vorteil einer adjuvanten Therapie, der Einsatz des Zytostatikums DTIC könnte hier sogar von Nachteil sein.

		<u>DTIC + BCG</u>	<u>BCG</u>	<u>Abbrecher</u>
<u>REZIDIVFREIHEITSRATE</u>				
<u>Tumordicke</u>	bis 0,75	84 $\pm$ 15	100	95 $\pm$ 10
(mm)	bis 1,5	96 $\pm$ 8	100	95 $\pm$ 8
	bis 3,0	71 $\pm$ 16	83 $\pm$ 18	63 $\pm$ 32
	größer 3,0	37 $\pm$ 24	56 $\pm$ 33	-
<u>Prognostischer</u>	bis 1,0	91 $\pm$ 12	94 $\pm$ 11	90 $\pm$ 19
<u>Index</u>	bis 6,0	84 $\pm$ 15	100	100
	bis 13,0	62 $\pm$ 22	90 $\pm$ 19	72 $\pm$ 30
	über 13,0	58 $\pm$ 19	56 $\pm$ 26	39 $\pm$ 27
<u>ÜBERLEBENSRATE</u>				
<u>Tumordicke</u>	bis 0,75	85 $\pm$ 17	95 $\pm$ 9	100
(mm)	bis 1,5	100	100	92 $\pm$ 11
	bis 3,0	81 $\pm$ 20	88 $\pm$ 16	71 $\pm$ 48
	größer 3,0	72 $\pm$ 24	60 $\pm$ 32	-
<u>Prognostischer</u>	bis 1,0	100	94 $\pm$ 11	92 $\pm$ 15
<u>Index</u>	bis 6,0	86 $\pm$ 15	100	75 $\pm$ 43
	bis 13,0	81 $\pm$ 20	90 $\pm$ 19	70 $\pm$ 42
	über 13,0	80 $\pm$ 17	60 $\pm$ 25	68 $\pm$ 24

TABELLE IX: Fünf - Jahres - Ergebnisse in Prozent

(mitangegeben ist jeweils die doppelte Standardabweichung)

3.3.2 Mittleres bis hohes Risiko

In der Gruppe mit prognostischem Index 6,0 bis 13,0 zeigt sich hinsichtlich der rezidivfreien Zeit eine Tendenz zugunsten der BCG-Therapie (Abb. 22): Von den BCG-Patienten waren 90 Prozent gegenüber 62 Prozent bei DTIC+BCG-Therapie und 72 Prozent in der Abbrechergruppe rezidivfrei.

Ein ähnliches, doch weniger deutliches Bild auch bei der Überlebensrate: BCG 90 Prozent, DTIC + BCG 81 Prozent und 70 Prozent in der Abbrechergruppe (Abb. 26).

Bei der Unterteilung nach der Tumordicke fanden sich in der entsprechenden Gruppe mit 1,5 bis 3,0 Millimeter keine vergleichbar klaren Tendenzen, doch lagen auch hier die Ergebnisse der BCG-Gruppe stets über denen der anderen Therapie-zweige (Abb. 14 und 18).

In dieser Gruppe mittelhohen Risikos bringt also die BCG-Monotherapie etwas günstigere Ergebnisse, verglichen mit der kombinierten Therapie und der Abbrechergruppe.

3.3.3 Die Hochrisikogruppe

Bei der Gruppe Tumordicke über 3,0 Millimeter zeigen sich keine deutlichen Tendenzen zugunsten einer bestimmten Therapieform; die Aussagekraft der Kurven wird zudem durch die sehr geringen Fallzahlen mit entsprechend hoher Standardabweichung beeinträchtigt.

Dies gilt auch für die Hochrisikogruppe mit prognostischem Index über 13,0: zwar zeigt Abbildung 23 mit einer Erscheinungsfreiheitsrate von 58 Prozent für DTIC+BCG und 56 Pro-

zent für BCG gegenüber 39 Prozent in der Abbrechergruppe eine Tendenz zugunsten der adjuvanten Therapie; die geringe Fallzahl besonders der Abbrechergruppe mit einer doppelten Standardabweichung von 27 Prozent schränkt die Beurteilbarkeit wiederum stark ein.

Eine zunächst ähnliche günstige Tendenz zeigt sich in der Überlebensrate von 80 Prozent zugunsten der kombinierten Therapie gegenüber 68 Prozent bei den Abbrechern und 60 Prozent bei der BCG-Gruppe (Abb. 27); aufgrund der geringen Fallzahlen überlappen jedoch auch hier die Konfidenzintervalle sehr stark. In dieser Gruppe liegt außerdem ausnahmsweise eine besonders lange Nachbeobachtungsdauer über die in der Kurve gezeigten 60 Monate hinaus vor: zum Zeitpunkt 80 Monate haben sich die Ergebnisse mit 73 Prozent Überlebensrate für DTIC+BCG, 60 Prozent für BCG und 68 Prozent für die Abbrecher egalisiert, eine Tendenz zugunsten der adjuvanten Therapie ist nicht mehr erkennbar.

Bei genauerer Betrachtung der Überlebenskurve dieser Gruppe (Abb. 27) fällt auf, daß die Immunochemotherapiegruppe zunächst einen günstigeren Verlauf zeigt als die anderen Gruppen und die Ergebnisse sich erst später annähern. So hat zum Beispiel zum Zeitpunkt 36 Monate die DTIC+BCG-Gruppe mit 97 Prozent ein deutlich besseres Ergebnis als die BCG-Gruppe mit 80 Prozent und die Abbrecher mit 68 Prozent bei hier nur geringfügiger Überlappung der Konfidenzintervalle. Es drängt sich der Eindruck auf, als könne die kombinierte Therapie zwar nicht die Überlebensrate auf längere Sicht günstig beeinflussen, zumindest aber den Todeszeitpunkt hinauszögern: die Überlebensrate bei Immunochemotherapie liegt für fast drei Jahre um 100 Prozent.

Bei der Erscheinungsfreiheitskurve ist ein solcher aufschiebender Effekt nicht zu beobachten (Abb. 23), die Kurven verlaufen hier von Anfang an nahezu parallel.

Zusammenfassend läßt sich für die Hochrisikogruppe feststellen: Eine Tendenz zugunsten der adjuvanten Therapie gegenüber den Therapieabbrechern im Bezug auf die Rezidivfreiheit erscheint möglich, ist aber durch die geringen Fallzahlen nicht ausreichend eindeutig, geschweige denn statistisch signifikant; die Überlebensrate kann durch die Behandlung nicht verbessert, aber möglicherweise das Überleben im Einzelfall durch die Immunochemotherapie verlängert werden.

4. DISKUSSION

Wie mehrmals ausgeführt, war es das Ziel dieser Arbeit, die an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführte adjuvante Therapie bei chirurgisch reseziertem primären malignen Melanom auf ihre Ergebnisse zu überprüfen und zu einer möglichst differenzierten und begründeten Therapieempfehlung zu gelangen.

Die bei der an dieser Klinik übliche Differenzierung des Metastasierungsrisikos nach dem prognostischen Index erzielten Ergebnisse in den einzelnen Risikogruppen seien hier nochmals kurz zusammengefaßt: Bis zu einem prognostischen Index von 6,0 zeigte sich kein Vorteil der adjuvanten Therapie, ein Nachteil durch DTIC kann nicht ausgeschlossen werden. Bei einem prognostischen Index von 6,0 bis 13,0 zeigt die alleinige BCG-Therapie etwas bessere Ergebnisse als die kombinierte oder abgebrochene Behandlung. Für die Hochrisikogruppe mit einem prognostischen Index über 13,0 kann ein Vorteil der adjuvanten Therapie gegenüber einem Therapieabbruch in Bezug auf die Rezidivfreiheit nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch nur tendenziell und aufgrund geringer Fallzahlen nicht voll aussagekräftig. Die Überlebensrate insgesamt wird durch die Therapie nicht verbessert, die kombinierte Therapie scheint hier jedoch aufschiebende Wirkung für etwa drei Jahre zu zeigen.

Diese genaue Differenzierung nach der Prognose, also dem individuellen Metastasierungsrisiko bei strenger Beschränkung auf das klinische Stadium I, wurde hier erstmals bei einer Arbeit über die adjuvante Therapie des malignen Melanoms durchgeführt; in bisherigen Studien wurden die Stadium-

I-Patienten stets pauschal beziehungsweise sogar zusammen mit Patienten in klinisch fortgeschrittenen Stadien ausgewertet (siehe Abschnitt 2.3.2, Tabelle IV).

Augrund dieser genauen Gruppentrennung ergaben sich trotz des vergleichsweise großen Patientenguts von 299 Patienten im einzelnen so geringe Fallzahlen, daß leider in keinem Fall ein Ergebnis respektive eine Tendenz statistisch signifikant abzusichern war.

Außerdem handelt es sich um eine retrospektive Erhebung und damit um nicht randomisierte Gruppen; auch wurde aus den in Abschnitt 3 dargelegten ethischen Gründen keine nur chirurgisch behandelte Kontrollgruppe mitgeführt, was die Aussagekraft der Ergebnisse weiter einschränkt.

Zusätzlich sei angemerkt, daß eine Beobachtungszeit von vereinheitlicht 60 Monaten für das maligne Melanom eher kurz ist, tritt hier doch erst nach mindestens acht Jahren eine Stabilisierung der Überlebenskurven ein (Braun-Falco, 1974; Heite 1981).

Ein Vergleich mit den Literaturangaben zur adjuvanten Melanomtherapie ist daher, um zu einer begründeten Therapieempfehlung zu gelangen, unumgänglich, obwohl die obengenannten Einwände in dieser oder jener Form für fast alle bisher erschienenen Arbeiten gemacht werden können, wie in Abschnitt 2.3.2 bereits ausgeführt wurde.

Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen konnte in den bisher veröffentlichten Arbeiten ein Erfolg der adjuvanten Chemotherapie beim primären malignen Melanom in keinem Fall bewiesen werden; für die Immuntherapie mit BCG divergieren die Ergebnisse stärker, im überwiegenden Teil der Veröffentlichungen wird jedoch auch hier kein Erfolg gesehen. Auf drei neuere große randomisierte Studien über die adju-

vante Therapie speziell im Stadium I soll hier näher eingegangen werden.

Macher, 1981, berichtet über die Studie der EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer). Patienten im Stadium I mit Level III und Tumordicke größer 1,5 Millimeter sowie Level IV und V wurden mit DTIC, BCG oder Placebo behandelt; ein signifikanter oder tendenzieller Unterschied in den Therapiegruppen ergab sich nicht (es handelt sich hier allerdings nur um ein vorläufiges Zwischenergebnis).

Jacquillet et al., 1982, behandelten Stadium-I-Patienten mit Level III - V mit einer aggressiven Polychemotherapie, teils mit zusätzlicher präoperativer Chemotherapie. Zunächst zeigte sich beim Vergleich mit der Kontrollgruppe ein schwer erklärbarer geringer Nutzen der Therapie ausschließlich bei Männern. In einer daraufhin durchgeführten Kontrollstudie konnte ein Vorteil der Therapie gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr gefunden werden.

In der groß angelegten Studie der Weltgesundheitsorganisation (Veronesi et al., 1982) wurden außer Patienten im Stadium II auch 98 Patienten des Stadiums I behandelt und getrennt ausgewertet. Die Patienten mit Tumoren des Clark-Levels III - V am Stamm (entsprechend mittlerem bis hohem Metastasierungsrisiko) wurden in vier Therapiegruppen - DTIC-Behandlung, BCG-Behandlung, kombinierte Therapie und nur operativ behandelte Kontrollgruppe - unterteilt. Interessanterweise wird hier das eigene Ergebnis bestätigt, wonach zum Zeitpunkt 36 Monate die kombinierte Therapie in der Hochrisikogruppe ein besseres Ergebnis erbringt als die Immun- oder alleinige chirurgische Behandlung. Abbildung 28 zeigt den Vergleich der 3-Jahres-Ergebnisse; bei Veronesi et al., 1982, konnte für die Überlegenheit der kombiniert gegenüber der nicht adjuvant therapierten Gruppe bezüglich

Ergebnisse von Veronesi et al. (1982), 98 Patienten, klin. Stadium I

	nur chir. Excision	zusätzlich DTIC	zusätzlich BCG	zusätzlich DTIC + BCG
Erscheinungsfreiheitsrate	49,2	74,2	60,0	68,9
Überlebensrate	59,0	81,7	71,3	87,7

Eigene Ergebnisse, Hochrisikogruppe Prognostischer Index über 13,0, 75 Patienten

	DTIC + BCG	allein BCG	Abbrechergruppe
Erscheinungsfreiheitsrate	76,4	71,4	38,6
Überlebensrate	97,0	80,0	68,4

Abbildung 25: Gegenüberstellung der Drei-Jahres-Ergebnisse
(alle Zahlenangaben in Prozent)

der Überlebenszeit sogar eine grenzwertige statistische Signifikanz gefunden werden. Die oben erwähnte aufschiebende Wirkung des DTIC scheint sich hier zu bestätigen, zumal im Gesamtergebnis der WHO-Studie mit einer Beobachtungszeit von 60 Monaten kein Vorteil einer adjuvanten Therapie beschrieben wird (allerdings wurden hier die Stadien I und II zusammen ausgewertet).

In einer Zusammenschau dieser Studien und einiger neuerer Arbeiten mit ebenfalls negativem Ergebnis empfehlen Balch und Hersey, 1985, in ihrer jüngst erschienenen Melanommonographie von einer adjuvanten Therapie mit DTIC in Anbetracht der Nebenwirkungen abzusehen.

Aufgrund der Angaben in der Literatur und der hier vorgelegten Ergebnisse muß man zu dem Schluß gelangen, daß zumindest auf eine generelle adjuvante DTIC-Therapie aller Melanompatienten im Stadium I zugunsten einer aus der individuellen Prognose abgeleiteten strengeren Indikationsstellung verzichtet werden sollte.

Für Patienten mit niedrigem bis mittlerem Metastasierungsrisiko (prognostischer Index bis 6,0, Tumordicke bis 1,5 mm) kann eine adjuvante Therapie nicht empfohlen werden, da sie die ohnehin gute Prognose nicht weiter zu verbessern vermag sowie subjektiv belastend und nicht frei von Nebenwirkungen ist.

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wird die adjuvante DTIC-Therapie derzeit den Patienten der Hochrisikogruppe, also prognostischer Index größer 13 oder Tumordicke größer 3,0 mm, vorbehalten, da diese Gruppe mit einer Metastasierungswahrscheinlichkeit von 80 Prozent belastet ist und ein wenn auch geringer Nutzen der Nachbehandlung nicht ausgeschlossen werden kann.

Mit dieser strengen Indikationsstellung wird vermieden, daß die zeitaufwendige und belastende Therapie vielen Patienten zugemutet wird, bei denen es auch ohne Immunochemotherapie zu keiner Progression gekommen wäre.

Es liegt auch im Interesse dieser oftmals aufgeklärten und so mit der bitteren Tatsache eines bösartigen Tumors relativ schlechter Prognose konfrontierten Patienten, daß eine Nachbehandlung durchgeführt wird, die eine optimale Betreuung und psychische Führung ermöglicht und eine engmaschige Nachkontrolle sicherstellt.

Ob man allerdings die mit längeren stationären Aufenthalten verbundene und subjektiv belastende kombinierte Chemoimmunotherapie, die ambulante BCG-Monotherapie oder gar nur eine Alternativtherapie mit Mistelextrakten oder ähnlichem durchführen soll, wird man letztendlich nur im Einzelfall am und mit dem jeweiligen Patienten entscheiden können.

Eine allgemeingültige Entscheidung pro und contra adjuvante Therapie kann derzeit nicht getroffen werden, bis im Rahmen weiterer prospektiver und randomisierter Studien die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer solchen Therapie definitiv bewiesen sein wird.

(5) ZUSAMMENFASSUNG

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden zwischen 1975 und 1982 Patienten mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium I nach standardisierter chirurgischer Excision des Primärtumors mit dem Zytostatikum Dacarbazin (DTIC-Dome) und/oder BCG-Impfungen adjuvant nachbehandelt.

Im Rahmen der kombinierten Immunochemotherapie wurde an Tag 1-5 eines jeden Zyklus DTIC i.v. in einer Dosierung von bis zu 250 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche injiziert; an den Tagen 7, 12 und 17 erfolgte jeweils die BCG-Impfung als Skarifikationsimpfung mit dem Präparat Immun-BCG Pasteur F.

Es waren zehn dieser Zyklen über insgesamt zwei Jahre angestrebt, die im ersten Vierteljahr monatlich, anschließend vierteljährlich durchzuführen waren.

Die Patienten mit alleiniger Immuntherapie erhielten die BCG-Impfungen im ersten Monat wöchentlich, anschließend monatlich über ebenfalls zwei Jahre.

Insgesamt wurden die Verläufe von 299 Patienten ausgewertet und drei Gruppen zugeordnet:

- 1) 124 Patienten erhielten mindestens 7 Zyklen der Immunochemotherapie, wurden also über mindestens 12 Monate hinweg behandelt.
- 2) 95 Patienten hatten die kombinierte Therapie aus unterschiedlichen Gründen vor einem Zeitraum von 12 Monaten abgebrochen.
- 3) 80 Patienten erhielten allein die BCG-Monotherapie.

Alle Patienten wurden anhand der Tumordicke beziehungsweise des prognostischen Index in vier Gruppen jeweils vergleichbaren Metastasierungsrisikos eingeteilt.

Innerhalb dieser prognostischen Gruppen wurden die Ergebnisse der Immunochemotherapie, der Immuntherapie und der vorzeitig abgebrochenen Therapie miteinander verglichen.

Bei Tumoren niedrigen Risikos (prognostischer Index = PI bis 6,0, Tumordicke = TD bis 1,5 mm) konnte kein Vorteil einer adjuvanten Therapie gesehen werden.

In der Gruppe mittelhohen Risikos (PI 6,0 bis 13,0, TD 1,5 bis 3,0 mm) zeigte sich eine geringe Tendenz zugunsten der BCG-Monotherapie.

In der Hochrisikogruppe (PI größer 13,0, TD größer 3,0 mm) war die Immunochemotherapie zunächst mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 97 % der BCG-Therapie mit 80 % und den Therapieabbrechern mit 68 % überlegen.

Bei der 5-Jahres-Überlebensrate und bezüglich der erscheinungsfreien Zeit konnte jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiegruppen mehr gefunden werden, so daß die Immuntherapie allenfalls eine bezüglich des Überlebens aufschiebende Wirkung für etwa drei Jahre zu besitzen scheint.

Obwohl diese Ergebnisse retrospektiv erarbeitet und aufgrund geringer Fallzahlen je Gruppe von begrenzter Aussagekraft sind, stehen sie doch in Übereinstimmung mit den in der Literatur referierten, die in einer Übersicht kurz dargestellt werden. In den bisher durchgeführten Studien konnte ein therapeutischer Effekt der adjuvanten DTIC-Therapie beim malignen Melanom nicht gefunden oder aufgrund der Anlage dieser Studien nicht definitiv bewiesen werden.

Es wurde der Schluß gezogen, in Anbetracht dieser Ergebnisse und der nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen des DTIC die Indikation zur Nachbehandlung enger zu stellen und sie vorläufig der Hochrisikogruppe, die noch am ehesten von der Therapie zu profitieren scheint, vorzubehalten, bis über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit anhand weiterer Studien entschieden sein wird.

(6) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Balch CM, Hersey P (1985)
Current Status of Adjuvant Therapy.
In: Balch CM, Milton GW, Cutaneous Melanoma,
J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, S. 197-218.
2. Balch CM, Soong SJ (1983)
Characteristics of melanoma that predict the risk of
metastases.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1,
Mart. Nijhoff Publ., the Hague, Boston, London, S. 117-149.
3. Balda BR (1981)
Epidemiologie kutaner maligner Melanome.
Münch. med. Wschr. 123: 1923-1926.
4. Banzet P, Jaquillat C, Maral J (1979)
Adjuvant chemotherapy (Cx) with or without immunochemo-
therapy (I) for malignant melanoma with metastatic nodes
(MMMN).
Proc Am Assoc Cancer Res 20:333.
5. Bellet RE, Mastrangelo MJ, Berd D, Lustbader E (1978)
Chemotherapy of malignant melanoma
In: Brodsky I, Kahn SB, Conroy JF (eds.)
Cancer Chemotherapy III: The 46th Hahnemann Symposium,
Grune + Stratton, New York, S. 225-242.
6. Bolling R, Meyer-Hamme S, Schauder S (1980)
Lichtsensibilisierung unter DTIC-Therapie beim metasta-
sierenden malignen Melanom.
Hautarzt 31:602-605.

7. Braun-Falco O (1974)
Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht.
Chirurg 45: 345-356.
8. Braun-Falco O, Schmoeckel C (1981)
Prognostische Parameter bei malignen Melanomen.
Hautarzt 32, Suppl.V: 2-5.
9. Braun-Falco O, Schmoeckel C (1981)
Maligne Melanome: klinische Formen, Differentialdiagnose
und Prognose.
Münch. med. Wschr. 123: 1927-1923.
10. Braun-Falco O, Hölzel M, Konz B, Landthaler M,
Schmoeckel Ch (1983)
Bilan therapeutique du "Groupe Melanome" de Munich.
In: Le Melanome Malin
XVII^e Congres de l'Association des Dermatologistes
et Syphiligraphes de Langue Francaise
Bruxelles, 2-4 Juin 1983, S. 301-312.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984)
Dermatologie und Venerologie.
Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 900 ff.
12. Carter SK (1976)
Dacarbazine.
Int J Dermatol. 15: 59-61.
13. Clark WH jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969)
The histogenesis and biologic behaviour of primary
human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res. 29: 705-726.
14. Comis RL (1976)
DTIC (NSC-45388) in Malignant Melanoma: A Perspective.
Cancer Treat Rep 60: 165-176.

15. Costanzi JJ (1983)
The chemotherapy of human malignant melanoma.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1
Mart. Nijhoff Publ., The Hague, S. 259-274.
16. Cunningham TJ, Schoenfeld D, Nathanson L, Wolter J, Patterson W, Cohen M, Kuperminc M, Carbone PP (1979)
A controlled ECOG Study of Adjuvant Therapy in Patients with Stage I and II Malignant Melanoma.
In: Jones SE, Salmon SE (eds.) (1979) Adjuvant Therapy of Cancer II,
Grune + Stratton, New York, S. 507-517.
17. Davis NC (1981)
Queensland Melanom-Projekt. Ein Modell zur Früherkennung.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 51-56.
18. El-Domeiri AA, Das Gupta TK, Trippon M, Simo C, Sabet TY, Crispen R (1978)
Adjuvant chemotherapy and immunotherapy in high risk patients with melanoma.
Surg. Gynecol. Obstet. 146: 230-232.
19. Fortner JG, MacLean BJ, Rosen PP (1981)
Die prophylaktische Lymphknotendisektion.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 125-132.
20. Gall FP, Tonak J (1981)
Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 103-113.
21. Hadulla-Lazica B (1981)
DTIC-Dome (Dacarbazin): Nebenwirkungen bei der Behandlung maligner Melanome.
Inaugural-Dissertation an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

22. Heite HJ (1981)
Epidemiologie und Prognose.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 11-26.

23. Hill GT, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Flechter WS,
Minton JP, Krementz ET (1981)
DTIC and Combination Therapy for Melanoma: III. DTIC
(NSC 45388) Surgical Adjuvant COG Protocol 7040.
Cancer 47: 2556-2562.

25. Holtermann OA, Karakousis CP, Berger J, Constantine RI
(1980)
Adjuvant therapy with DTIC and Estracyt or BCG in mali-
gnant melanoma.
Proc Am Soc Clin Oncol 21: 400.

26. Hornstein OP (1981)
Klinik und Diagnose
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 27-49.

27. Jacquillat C, Banzet P, Maral J (1982)
Clinical Trials of Chemotherapy and Chemoimmunotherapy
in Primary Malignant Melanoma.
Recent Results Cancer Res 80: 254-258.

28. Karakousis CP, Didolkar MS, Lopez R, Baffi R, Moore R,
Holyoke ED (1979)
Chemoimmunotherapy (DTIC and Corynebacterium parvum) as
Adjuvant Treatment in Malignant Melanoma
Cancer Treat Rep 63: 1739-1743.

29. Karrer K (1978)
Zur Pharmakologie des DTIC.
Wiener klin. Wschr. 90: 858-861.

30. Kaufmann SD, Cosimi AB, Wood WC, Carey RW (1979)
Adjuvant Therapy in Malignant Melanoma:
A Trial of Immunotherapy, Chemotherapy and Combined
Treatment.
Recent Results Cancer Res. 8: 250-254.
31. Konz B (1981)
Operative Behandlung maligner Melanome.
Münch. med. Wschr. 123: 1918-1922.
32. Kunze J, Roeber H, Kollakowski M (1980)
Phototoxische Dermatitis unter DTIC-Behandlung.
Z. Hautkr. 55: 100-101.
33. Landthaler M, Braun-Falco O (1979)
Familiäres hereditäres malignes Melanom.
Med. Klin, 74: 353-357.
34. Lewis MG (1978)
Möglichkeiten der Immuntherapie beim malignen Melanom.
Hautarzt 29, S. 619-624.
35. V. Lieven H, Lissner J (1981)
Strahlentherapie metastasierender Melanome.
Münch. med. Wschr. 123: 1941-1944.
36. Macher E (1981)
Das maligne Melanom - Ergebnisse der EORTC.
Hautarzt 32, Suppl. V: 8-11.
37. Mac Kie RM (1980)
The incidence and pathology of malignant melanoma in
Scotland 1978-1979.
In: Peter HH, Niederastroth WD (eds.)
New trends in diagnosis, prognosis and treatment of
malignant melanoma.
Ann. WHO/EORTC melanoma review meeting, Hannover, S. 13.

38. Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berd D (1979)
Postsurgical Adjuvant Therapy.
In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ (eds.)
Human Malignant Melanoma
Grune + Stratton New York, S. 312-317.
39. Milton GW, Balch CM, Shaw HM (1985)
Clinical characteristics.
In: Balch CM, Milton GW, Cutaneous Melanoma.
JB Lippincott Comp., Philadelphia, S. 13-28.
40. Misset JL, Delgado M, De Vassal F, Mathe G, Serrou B,
Guertin J, Plagne R, Schneider M, Le Mevel B, Metz R,
Morice V (1981)
Immunotherapy or Chemo- immunotherapy as Adjuvant Treat-
ment for Malignant Melanoma: A G.I.F. Trial.
In: Adjuvant Therapy of Cancer III,
Grune + Stratton, Amsterdam, S. 225-232.
41. Morton et al. (1981)
Unveröffentlichte Ergebnisse einer UCLA-Studie
berichtet in Silberman AW, Morton DL (1983)
10. Adjuvant Therapy Following Surgery for Primary
Malignant Melanoma.
In: Costanzi JJ (ed) Malignant Melanoma 1.
Mart. Nijhoff Publ., The Hague Boston London, S. 207-233.
42. Nathanson L (1983)
Epidemiologic and Etiologic Considerations in Malignant
Melanoma.
In: Costanzi JJ (ed) Malignant Melanoma 1, Mart. Nijhoff
Publ., The Hague, Boston, London, S. 1-27.
43. Orfanos CE, Doering CH (1983)
Malignes Melanom: Eine aktuelle Bestandsaufnahme.
Z. Hautkr. 58: 881-900.

44. Paull DE, Seigler HF (1981)
Factors influencing sex differences in survival for patients with melanoma.
Proc Am Ass Cancer Res 22: 163.
45. Peter HH, Deutschmann KE, Deinhardt J, Deicher H (1979)
Value of Adjuvant Therapy with Bacille Calmette Guerin (BCG) or Dimethyl Triazeno Imidazole Carboximide (DTIC) in the Control of Minimal Residual Disease in Stage II Melanoma.
Recent Results Cancer Res. 68: 367-374.
46. Polk HC jr. (1976)
Adjunctive treatment for malignant melanoma
In: Varco RL and Delaney JP (ed.) Controversy in Surgery. Saunders, Philadelphia, S. 211-221.
47. Pullmann H, Muth M (1982)
Erfahrungen mit der adjuvanten Chemoimmuntherapie mit DTIC und BCG beim malignen Melanom.
Z. Hautkr. 57: 294-297.
48. Quagliana J, Trantum B, Neidhardt J, Gagliano R (1980)
Adjuvant Chemotherapy with BCNU, Hydrea and DTIC (BHD) with or without Immunotherapy (BCG) in high risk melanoma patients: a SWOG Study (meeting abstract).
Proc Am Assoc Cancer Res 21: 399.
49. Schmoeckel C (1981)
Der prognostische Index zur Einschätzung des Metastasierungsrisikos beim malignen Melanom - Technik und neuere Ergebnisse.
Hautarzt 32, Suppl.V: 46-48.

50. Schmoeckel C (1983)
Klassifikation und Einschätzung prognostischer Kriterien bei malignen Melanomen.
In: Braun-Falco O, Burg G (Hrsg.)
Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd. 10.
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 272-278.
51. Schraffordt-Koops H, Oldhoff J (1981)
Überleben und Lokalrezidiv nach regionaler hyperthermer Perfusion.
In: Weidner F, Tonak J. Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 145-151.
52. Serrou B, Pujol H, Domas J, Gauci L (1979)
Results of a Nonrandomized Trial in Malignant Melanoma Patients (Clark's Stages III-V) Treated by Post-Surgical Chemoimmunotherapy.
Recent Results Cancer Res. 68: 363-366.
53. Sondergaard K, Schou G (1985)
Survival with primary cutaneous malignant melanoma evaluated from 2012 cases. A multivariate regression analysis.
Virchows Arch [Pathol Anat] 406: 179-195.
54. Spiessl B, Scheibe O, Wagner G (1982)
TNM-Atlas. Illustrated Guide to the Classification of malignant Tumors.
Springer, Berlin Heidelberg New York.
55. Sterchi JM, Cole W, Richards F, Muss HB, White DR, Cooper MR, Spurr CL (1980)
Dacarbazine (DTIC) and immunotherapy with the methanol extraction residue of BCG (MER) in Stage II and Stage III melanoma.
Proc Am Soc Clin Oncol 21: 363.

56. Tritsch H (1976)
Entwicklungen in der Immuntherapie des malignen
Melanoms.
Hautarzt 27: 1-7.
57. Tumorzentrum München, Tumorregister (1984)
Unveröffentlichtes Material aus dem
"Klinikspezifischen und tumorspezifischen Register,
Tumordiagnose: Malignes Melanom"
aus der
Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-
Maximilians-Universität München,
herausgegeben von der Arbeitsgruppe Systementwicklung
und Statistik des Tumorzentrums München.
58. Wacker D, Runne U, Dancygier H, Hauk H (1983)
Ernste Komplikationen der DTIC-Therapie und ihre
rechtzeitige Erkennung.
Hautarzt 34, Suppl. VI: 352-353.
59. Veronesi U, Adamus J (1977)
Inefficacy of immediate node dissection in stage I
melanoma of the limbs.
N Engl J Med 297: 627-630.
60. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G,
Bonadonna G, Bulfalino R, Cascinelli N, Cocconi G,
Durand J, De Marsillac J, Ikonopisov RL, Kiss B, Lejeune F,
MacKie R, Madej G, Mulder H, Mechl Z, Mitton GW, Morabite A,
Peter H, Priario J, Paul E, Rumke P, Sertoli R, Tomin R
(1982)
A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immuno-
therapy in cutaneous melanoma.
N Eng J Med 307: 913-916.

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco.

Für die fortwährende Unterstützung und Betreuung bedanke
ich mich bei Herrn Privatdozent Dr.med.M.Landthaler.

Besonderen Dank auch an Prof. Dr. Hölzel vom Institut
für Biomathematik und Statistik der Universität München,
die Mitarbeiter der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München und alle, die mir bei der Fertig-
stellung dieser Arbeit geholfen haben.

Lebenslauf

Ich wurde am 14.7.1957 als Sohn des Diplombibliothekars Heinz Hohenleutner und seiner Frau Annelore in Rom geboren.

Von 1963 - 1967 besuchte ich die St. Anna - Volksschule, von 1967 an das Wilhelmsgymnasium in München, wo ich 1975 mein Abitur machte.

Von 1975 bis 1982 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München; die Approbation wurde mir am 18.5.1982 erteilt.

1980 heiratete ich meine Frau Silvia, Medizinstudentin. Einberufung zum Grundwehrdienst am 1.11.1982, den ich bis 31. Januar 1984 als Stabsarzt ableistete.

Vom 1. März 1984 an war ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kösching tätig, von wo ich zum 1. November 1984 an die Dermatologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München überwechseln konnte, um dort meine Fachausbildung in Dermatologie aufzunehmen.

1985 Geburt eines Sohnes.

